14

Über das Chorionepitheliom

nebst Mitteilung von zwei neuen Fällen.

■■■

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

einer

hohen medizinischen Fakultät

der

UNIVERSITÄT MÜNCHEN

vorgelegt von

Nikolaus Trofimoff

■■■

München 1911
RUDOLPH MÜLLER & STEINICKE

GEDRUCKT MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN.

Referent: Herr Geheimrat Professor Dr. DÖDERLEIN.

Meiner Mutter.

Über das Chorionepitheliom

nebst Mitteilung von zwei neuen Fällen.

Das Chorionepitheliom ist eine erst jüngst bekannt gewordene Geschwulstform. Verhältnismäßig sehr selten vorkommend (nach Haultain's statistischer Berechnung kommt ein Fall von Chorionepitheliom auf 2000 Schwangerschaften) wurde diese Neubildung früher nicht als eine selbständige betrachtet; man hat sie wohl für ein Karzinom oder Sarkom des Uterus gehalten. Ihre selbständige Geschichte beginnt seit dem Jahre 1888. In diesem Jahre veröffentlichte H. Meyer einen Fall von „zerstörender Wucherung zurückgebliebenen myxomatöser Chorionzotten." H. Meyer bezeichnete die Geschwulst als „Epithelioma papillare corporis uteri." Derselbe Fall war auch von Klebs in seinem Lehrbuch der allgemeinen Pathologie noch einmal beschrieben. Diese ersten Veröffentlichungen über eine Tumorbildung im Anschluss an eine Gravidität blieben ziemlich unbeachtet. Dagegen erregte der kurze Bericht, welchen Sänger (a) über einen Fall von Geschwulstbildung im Anschluss an einen Abort, ebenfalls im Jahre 1888, in der „Gesellschaft für Geburtshilfe zu Leipzig" gab, das grösste Aufsehen in gynäkologischen Kreisen. Nach Sängers's erster Darstellung handelte es sich um eine zur Sarkomgruppe gehörige, in dieser Form aber und in diesem klinischen Zusammenhang bis dahin noch nicht beschriebene Neubildung. Der Abortus wäre danach eine zufällige Begleiterscheinung. Später hat Sänger (b) die Geschwulst als aus Deciduazellen entstehend gedeutet und sie damit in Zusammenhang mit der Schwangerschaft gesetzt. Binnen verhältnismäßig kurzer Zeit erschien sehr umfangreiche Leteratur über die neue Geschwulst.*) Es entstand die grösste Meinungsverschiedenheit über die Frage, welche

*) Die Literatur ist in den beiden grossen Arbeiten von Risel (a) und Veit (a) zusammengestellt.

Stellung die Neubildung unter anderen bisher bekannten Geschwülsten annehmen sollte. Das kann man schon aus der großen Zahl der Namen schließen, mit welchen verschiedene Untersucher die Neubildung charakterisieren wollten: Sarcoma deciduo-cellulare, Deciduoma malignum, Blastoma deciduochoriocellulare, Carcinoma syncytiale, Syncytioma malignum, Epithelioma ektodermo-syncytiale, Sarcoma choriodeciduocellulare, Epithelioma chorii destruens u. a. m. Auf den festen Boden war die Lehre von der Genese der neuen Geschwulst erst durch die Arbeiten Marchand's gestellt. Auf Grund seiner eingehenden Studien hat sich Marchand (b) für den Namen „Chorionepithelioma malignum" ausgesprochen, welcher Name seitdem auch allgemein angenommen wird.

Histogenese.

Während die Frage über die Genese bei anderen Geschwulstarten auf die Frage zurückgeführt wird: aus welchem Gewebe bzw. Geweben wird die Geschwulst gebildet, — ist dieselbe Frage in Bezug auf das Chorionepitheliom noch dadurch kompliziert, daß man entscheiden muß, aus wessen Gewebe, d. h. der Mutter oder des Fötus, die Geschwulst herauswächst.

Es ist ja vollkommen begreiflich, daß die Geschwulst zuerst als aus mütterlichen Elementen zusammengesetzt gedacht wurde, da die Mutter durch die Erkrankung befallen wird. Das war die Ansicht von Sänger und anderer ersten Untersuchern. Man hat hauptsächlich die Deciduazellen hinzugezogen und die Geschwulst wurde als eine karzinomatöse oder sarkomatöse Entartung der Deciduazellen aufgefaßt. Doch erwies sich die Ansicht bald als unzutreffend. Mehr und mehr machte sich die Auffassung geltend, daß die Geschwulst aus den Elementen der Chorionzotten gebildet wird. Klar genug hat schon Gottschalk die Ansicht begründet.*) Doch erschöpfenderweise hat erst Marchand in seinen klassischen Arbeiten (1895 und 1898) nachgewiesen, daß die fragliche Geschwulst fötaler Herkunft ist und daß sich an ihrem Aufbau zweierlei Gewebsformen, erstens das sog. Syncytium der Chorionzotten und zweitens die Elemente der Langhans'schen Zellchicht beteiligen. Und in letzter Zeit mußte auch Veit, der lange die deciduale Herkunft der Neubildung gegenüber Marchand verteidigt hatte, seine Ansicht als irrig erkennen.

*) In der Literatur wurde die Auffassung Gottschalk's öfters in unrichtiger Form wiedergegeben, als habe er die deciduale Herkunft der Geschwulst behauptet.

Damit kann aber die Frage nach der Genese des Chorionepithelioms keineswegs als abgeschlossen betrachtet werden. Schon Marchand stellte die weiteren Fragen auf, in welchem Verhältnis die Elemente der Neubildung zu einander und zu dem übrigen Gewebe des Chorion und des Uterus stehen, deren Beantwortung auch das Urteil über die pathologische Bedeutung der Neubildung in gewisser Weise beeinflußen könne.

Der Streit drehte sich hauptsächlich um die Entstehung des Syncytiums, da die fötale Herkunft der Langhans'schen Schicht überhaupt wenig bezweifelt wurde. Nach Risel (d) handelte es sich in der Syncytiumfrage um folgende Ansichten, die allerdings teilweise von den Autoren, die sie vertraten, schon wieder verlassen worden sind: 1) das Syncytium wird von dem Endothel der mütterlichen Gefäße gebildet, die Langhans'sche Zellschicht ist fötales Ektoblast (Freund, Pfannenstiel); 2) das Syncytium ist mütterliches Epithel, die Langhans'sche Zellschicht fötales Ektoblast (Koßmann); 3) das Syncytium und die Langhans'sche Zellschicht entstammen dem fötalen Ektoblast (Bonnet u. a.). — Marchand hatte zuerst (a) die dualistische Herkunft des Zottenepithels angenommen: die Langhans'sche Zellchicht sei fötaler Herkunft, das Syncytium-uteriner. In seiner zweiten Arbeit (b) hält er zwar die Möglichkeit der dualistischen Herkunft nicht für ganz ausgeschlossen, neigt sich aber mehr zur Annahme einheitlicher Herkunft beider Schichten und zwar fötaler Herkunft. Seitdem hat diese Auffassung mehrfach Bestätigung gefunden. Nach Peters (1897) haben auch andere Untersucher Gelegenheit gehabt, die frühesten Stadien der Entwicklung des menschlichen Eies an den Präparaten zu studieren, und alle sprachen sich einstimmig für die fötale Herkunft des Syncytiums aus (Jung, Bryce und Teacher, Ercole Cova, Rauscher). In der neuen Zeit lassen sich nur vereinzelt die Stimmen für die uterine Herkunft des Syncytiums hören. So glaubt Albrecht die Bildung von Syncytium und sogar der Deckschicht aus bindegewebigen Elementen nachweisen zu können. Die überwiegende Mehrzahl von Autoren aber neigt sich zur Annahme fötaler Herkunft. Es bricht sich sogar die Anschauung Bahn, daß an dem Aufbau der Decidua selbst, nämlich der oberflächlichen Schicht der Decidua basalis, sich das fötale Ektoderm beteiligt (Kermauer). Und wenn einst Koßmann es für „eine unerhörte Tatsache" hielt, „daß eine maligne Neubildung, die aus dem Gewebe des Fötus stammt, statt in diesem Fötus fortzuwuchern, den mütterlichen Körper zerstören, in ihm Metastasen bilden sollte",

so schreibt jetzt Bumm in seinem Lehrbuch der Geburtshilfe ganz ruhig: „In dem Chorionepitheliom haben wir die interessante Tatsache vor uns, daß die Herkunft der fremdartigen Zellwucherung, die Infektion des mütterlichen Organismus mit malign entarteten Zellen fötalen Ursprungs bestimmt nachweisbar ist."

Die weitere Frage ist die: gehören die beiden Schichten zu einer Gewebsart oder zu verschiedenen? V. Franqué (c) sieht in der Langhans'schen Zellschicht ein Gewebe mesodermaler Abkunft, im Syncytium das wahre Ektoderm des Fötus, so daß die Geschwulst halb epithelial, halb bindegewebig sei. Dieselbe Ansicht haben auch Leopold, van der Hoeven und Ulesko-Stroganowa ausgesprochen. Diese Auffassung muß aber aufgegeben werden. Die Beobachtungen von jungen menschlichen Eiern sprechen für die ektodermale Herkunft der Langhans'schen Schicht (Peters, Jung). Michaelis fand, daß das Stroma der Zotte durch eine bindegewebige Hülle scharf von der Zellschicht geschieden ist und bei Färbung nach Mallory-Ribbert die Zellen der Langhans'schen Schicht gerade wie das Syncytium ungefärbt bleiben oder wie diese ein gelblich-glasiges Aussehen annehmen, während das Zottenstroma mit den darin befindlichen Zellen und die Zottenstromamembran sich intensiv violett färben. Jetzt wird die ektodermale Herkunft beider Schichten fast nicht mehr bezweifelt.

Was endlich das Verhältnis beider Schichten zu einander anbetrifft, so war früher von einigen (Kastschenko u. a.) angenommen, daß die Zellschicht sich aus dem Syncytium entwickelt. Marchand (b) scheint sich, wenn auch mit größtem Vorbehalt, zu der Annahme der Entstehung der Langhans'schen Zellen durch Auflösung des Syncytium zu neigen. Der Nachweis des Gegenteils erscheint ihm kaum mit Sicherheit möglich, „abgesehen von den frühesten Entwicklungsstadien." Aber die Beobachtungen der frühesten Entwicklungsstadien des menschlichen Eies, die in neuester Zeit veröffentlicht worden sind, sprechen dafür, daß die Langhans'schen Zellen das primäre Ektoderm darstellen, aus dem sich die Syncytialschicht entwickelt (Ercole Cova, Bryce und Teacher, Jung). Jung fand z. B., daß einzelne Mitosen in den Langhans'schen Zellen mit ihren Diaster — Teilungsebene parallel zur Richtung der Deck — (Syncytium) und Grundschicht (Langhans'sche Schicht) stehen, so daß die neugebildete Zelle der Grundschicht in die Deckschicht einrücken kann. Stellt das Syncytium ein Degenerationsprodukt der Langhans'schen Schicht dar (Peters, Michaelis), oder ist es nur die unter dem

Einfluß des umfließenden Blutes veränderte Langhans'sche Schicht (R. Meyer (d), Ercole Cova), ist zur Zeit nicht sicher festgestellt.

Es sei hier erwähnt, daß Bonnet (a) auf Grund seiner Untersuchungen am Hund zwei Arten von Syncytium unterscheiden will: ein Syncytium fötale, als Ernährungsorgan für den Fötus, und ein Syncytium maternum. Auch Brenner neigt sich zu der Annahme, daß materne Gewebe einen Teil des Syncytium bilden können, und zwar daß hier epitheliale und endotheliale Gewebe in Betracht kommen. Jung spricht von einem Symplasma fötale, als Degenerationsprodukt der syncytialen Zellen am Ende der fötalen Vorposten, die strahlen- oder keilförmig in das materne Gewebe hinein vordringen, und von einem Symplasma maternum, welches sich unter dem Einfluß der histolytischen Wirkung der fötalen Ektoblastzellen bildet. Beide Symplasmen sind nach Jung an vielen Stellen von einander nicht zu unterscheiden.

Patologisch-anatomischer Befund.

Makroskopisches Bild. Die Geschwulst erscheint makroskopisch teils in Form zirkumskripter Knoten, die polypöses Aussehen haben und durch ihre starke Durchsetzung mit Blutergüssen auffallen, teils in Form das Gewebe diffus infiltrierender Neubildung, und zeigt die große Neigung zu nekrotischem Zerfall, nicht selten unter Jauchung. Sie kann tief das Gewebe durchwachsen und eventuell zur Perforation in die benachbarte Höhle bzw. in das umliegende Gewebe führen (Hörmann (a)*), Garkisch (b), Doran). Die Konsistenz der Geschwulst ist gewöhnlich weich, wenn auch Fälle vorkommen, wo die Neubildung sich durch auffallende Härte auszeichnet (Oliver).

Mikroskopisches Bild. Mikroskopisch findet man in dem Geschwulstgewebe die Elemente des Chorionzottenepithels-Syncytium und Langhans'sche Zellen, manchmal auch Teile bindegewebiges Zottenstromas, dann Blut, Fibrin, nekrotische Herde, wobei die Nekrose auch das mütterliche Gewebe, insbesondere die Uterusmuskulatur und Gefäßwände ergreift. Charakteristisch ist das Fehlen von Gefäßen in dem Geschwulstgewebe, woraus die große Neigung der Neubildung zur Nekrosenbildung gut erklärlich ist. Außerdem finden sich große verschieden gestaltete Zellen in dem die Geschwulstbildung umliegenden Gewebe, die Mar-

*) Bei Hörmann sind noch einige Fälle mit Perforationen zusammengestellt.

chand „Wanderzellen" nannte. Diese großen isolierten Zellen wurden lange Zeit verschieden gedeutet, bis R. Meyer's (a) neueste Untersuchungen festgestellt haben, daß es sich um die Zellen der Langhans'schen Schicht handelt. Auf den Serienschnitten lassen sich die Zellen als Glieder einer ununterbrochenen Zellreihe nachweisen und häufig bis zu den Chorionzotten verfolgen. An vielen Präparaten gelang es R. Meyer den „Gänsemarsch" dieser Zellen in einer Ebene zu sehen. Der Eindruck des isolierten Vorkommens der Zellen ist nach R. Meyer einfach dadurch zu erklären, daß die Zellzüge gewöhnlich nicht in der Längsrichtung, sondern quer getroffen werden.

Den für die Geschwulst charakteristischen Hauptbestandteil bilden beide Schichten des Zottenepithels. In den meisten Fällen sind die beiden Schichten repräsentiert. Doch wurden auch die Geschwulstformen rein syncytialen Charakters beschrieben (Butz, Krebs, L. Fränkel, W. Freund. Zit. nach Hörmann (b)), wie auch solche, die hauptsächlich aus Langhans'schen Zellen bestanden (Hornstein u. a.). Jn den Langhans'schen Zellen findet man gewöhnlich die mitotischen Figuren in den Kernen. Gottschall fand übrigens an seinen Präparaten in den Langhans'schen Zellen nur direkte Teilung. In dem Syncytium wird manchmal nur die direkte Kernteilung beobachtet. Von einigen Beobachtern (Gottschall u. a.) wird konstatiert, daß sowohl Syncytium, als besonders Langhans'sche Zellen an Volumen bedeutend zunehmen, sobald sie im Gewebe eingebettet sind. Das stimmt allerdings mit dem Befund R. Meyers (a) bei der benignen chorialen Zellinvasion überein, daß die Epithelzellen höchstens in den oberflächlichen Muskellagen ihre Gestalt und Farbe behalten, wie in der Schleimhaut; in der Tiefe werden sie regelmäßig größer, meist spindelförmig und verwandeln sich unter lebhafter Kernteilung vielfach in Riesenzellen.

Die Anordnung der beiden Schichten ist nicht immer eine gleiche. R. Meyer's (d) Beobachtung, daß die Syncytialbildung immer dort geschieht, wo viel Blut vorhanden ist, während die im mütterlichen Gewebe eingeschlossenen Chorionepithelien nicht syncytial werden, wird von anderen Autoren nicht bestätigt. Marchand hält es für möglich die Geschwulstformen in typische und atypische einzuteilen, welche indes nicht scharf von einander zu trennen sind, da beide aus dem gleichen Gewebe hervorgehen. „Typisch sind diejenigen, bei welchen der Charakter des Chorionepithels, wie er sich in der ersten Periode der Gravidität darstellt, wenig oder gar nicht verändert wiederkehrt, d. h. mit ausgebildeten, zusammenhängenden syncytialen in der be-

kannten Form der unregelmäßigen, vielkernigen Balken und verästelten Protoplasmassen und mit mehr oder weniger stark entwickelten polyedrischen hellen Zellen von der Beschaffenheit der Elemente der Zellschicht. Atypisch sind dagegen diejenigen Fälle, bei welchen das Chorionepithel überall oder wenigstens größtenteils seine eigentümliche normale Anordnung aufgegeben oder verloren hat und nur in Gestalt isolierter Zellen auftritt, welche indes verschiedene Beschaffenheit zeigen können" (b, S. 248). Schmauch (a) proponiert eine neue Klassifikation, indem er typische, atypische und syncytiale Formen unterscheiden will. Seine typiszhe Form deckt sich wohl mit Marchand's Bestimmung. Als atypisches will Schmauch ein Chorionepitheliom bezeichnen, welches sich allein aus Zellen von dem Charakter der syncytialen Zellen zusammensetzt ohne Beimischung von plasmodialen und syncytialen Massen. Für diese Form, meint Schmauch, wäre „Deciduom" oder diciduales Karzinom eine richtigere Bezeichnung, als atypisches Chorionepitheliom, da die sie zusammensetzenden Zellen außerordentlich den Deciduazellen gleichen. Die dritte, syncytiale Form soll in sich alle Uebergangsformen zwischen beiden ersten schließen, in welchen neben dem Syncytium auch wohlcharakteristische Epithelzellen gefunden werden. Diese dritte Form des Chorionepitheliom Schmauch's scheint der atypischen Marchand's ziemlich zu entsprechen. Neues also in der Klassifikation Schmauch's ist, daß sie in sich auch die oben erwähnten rein syncytialen Formen einschließt, für welche in der Einteilung Marchand's kein besonderer Platz ist. — Die Klassifikation Schmauch's hat aber wenig Anhänger in der Literatur gefunden und die von Marchand bleibt als vollkommen zutreffend von den meisten Autoren anerkannt. Die Bezeichnung Schmauch's für die atypische Form „Deciduom" oder „deciduales Karzinom" stellt gewissermaßen einen Schritt zurück in die schon überwundene Periode der Verwirrung von verschiedensten Namenkombinationen dar, — einen um so weniger berechtigten Schritt, da als Grund dafür nur eine Aehnlichkeit der Geschwulstzellen mit den Deciduazellen angegeben ist.

Metastasen. Das Chorionepitheliom zeigt die große Neigung zur Bildung von Metastasen. Ihre Verbreitung geschieht auf dem Wege der Blutbahn, was aus dem regelmäßigen Einbruch der Geschwulst in die Blutgefäße gut erklärlich erscheint. Doch scheint auch die Möglichkeit der Metastasierung auf dem Wege der Lymphbahn nicht ganz ausgeschlossen zu sein. Klinge fand bei Durchmusterung einer Schnittserie seines Präparates mitten in dem von Blu-

tungen freien Geschwulstnest ein Gefäß, das noch vollkommen erhalten war. „Somit ist, meint er, eine embolische Verschleppung dieser lokalen Metastase auf dem Blutwege ausgeschlossen, denn sonst würde die Gefäßwand zerstört sein; und man kann nur an eine Wanderung von Tumorelementen in Lymphbahnen oder Gewebsspalten vom primären Tumor her denken" (S. 358). Die Metastasen bilden sich zuerst im kleinen Kreislauf (in den Lungen) oder infolge retrograder Verschleppung in parauterinen und paravaginalen Venen, sowie im Pfortadergebiet. In das Gebiet des großen Kreislaufes gelangen die Metastasen gewöhnlich erst später, dank offen gebliebenem Foramen ovale oder durch kapilläre Lungengefäßverbindungen (Veit). Czyzewicz und Novicki berichten über einen Fall mit der Metastasenbildung an der Haut, was bis jetzt ein einziger Fall in der Literatur zu sein scheint. Makroskopisch und mikroskopisch zeigen die Metastasen gewöhnlich dieselben Charaktere, wie der Primärtumor.

Lokalisation. Der gewöhnliche Sitz des Primärtumors ist die Stelle der Eiansiedlung (Uterus, Tuben, Ovarien). Doch werden auch Fälle beobachtet, wo der Primärtumor an irgendeiner anderen Stelle des Genitaltraktus (gewöhnlich an der Scheide) oder extragenital (am häufigsten in den Lungen), nicht also an der Stelle der Eiansiedlung, sitzt. Buße beobachtete einen Fall, wo der primäre Tumor im linken Herzventrikel saß. R. Bauer und Straus-Goitein halten es für berechtigt in ihren Fällen den Tumor in der Cervix als primären anzunehmen und den im Uterus als Metastase zu betrachten. Dunger hat solche Fälle als „ektopisches Chorionepitheliom" bezeichnet, welcher Name jetzt wohl von allen angenommen wird.

Die ektopischen Chorionepitheliome haben verschiedene Deutung erfahren. Viele Autoren wollten sie nicht als primäre Neubildungen anerkennen. Schmorl nimmt einen primären Tumor in der Placenta an, der bei der Geburt vollständig zur Ausstoßung gekommen sei. In der Placenta können, wie er auch histologisch nachgewiesen zu haben glaubt, partielle Zottendegenerationen meist blasenmolenartiger Natur stattfinden und diese kleinen Tumoren können ganz unbemerkt bleiben. In ähnlicher Weise haben sich auch Schlagenhaufer und Veit ausgesprochen. Daels erklärt ebenso die Entstehung der ektopischen Chorionepitheliomen nach einer Blasenmole durch die Nekrose der Stiele von Syncytiumsprossen. — Es ist wohl anzunehmen, daß eine Zahl von Chorionepitheliomen nur scheinbar ektopisch erscheint, weil der primäre Tumor im Uterus schon zur Ausheilung gekommen ist, wie es Fälle von Krewer,

wo beim Vorhandensein von Chorionepitheliomknoten in verschiedenen Organen im Uterus nur eine narbige Stelle gefunden war, oder von Hammerschlag und Kaufmann (a), wo die Curettage ein deutliches Chorionepitheliom aufwies und später am extirpierten Uterus keine maligne Neubildung wahrzunehmen war, zeigen. Doch Walthard gelang es den Nachweis zu erbringen, daß ektopisches Chorionepitheliom als primäre Neubildung vorkommen kann. In seinem Falle wiesen Scheidenknoten ein typisches Chorionepitheliom auf, während bei sorgfältiger Untersuchung von Serienschnitten des Uterus und der Placenta sich niergends Zeichen einer Geschwulst oder einer besonderen Wachstumsenergie des Chorionepithels fanden. Man muß also mit Marchand annehmen, daß eine Verschleppung von gutartigen Zotten auf der Blutbahn stattfinden kann, die dann erst in ihrem neuen Ort in Wucherung geraten.

Für die Bildung eines Primärtumors im Ovarium kann man nach Fairbairn und Massabuau drei Möglichkeiten zulassen: der Tumor kann 1) aus teratomatösen Elementen hervorgehen oder 2) sich aus einer Ovarialschwangerschaft entwickeln oder 3) durch Verschleppung von Zotten einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder Traubenmole entstehen.

Die ektopischen Chorionepitheliome zeigen denselben Bau und dieselben Eigenschaften, wie die mit dem uterinen Sitz.

Sehr interessant ist die Tatsache, daß sich bei einem ektopischen Chorionepitheliom, selbst wenn das letztere nicht im Genitaltraktus sitzt, eine Decidua im Uterus bildet und der ganze Uterus in der Größe zunimmt. Diese Veränderungen können übrigens auch fehlen, wie z. B. im Falle Risel's (c).

Pathogenese.

I. Von Marchand (c,d) und fast allen neueren Autoren ist die große Aehnlichkeit hervorgehoben worden zwischen dem Verhalten des Geschwulstgewebes zu den umliegenden Geweben bei dem malignen Chorionepitheliom und den Vorgängen bei den frühesten Stadien der normalen Eieinbettung. Der ganze Prozeß bei der Entwicklung des Chorionepithelioms ist, wie Trillat und Violet sagen, nichts anderes, als der Wiederschein eines physiologischen Prozesses, der durch irgendeinen Einfluß hervorgerufen wird. Eine Bestätigung solcher Auffassung kann man darin sehen, daß bei einem ektopischen Chorionepitheliom die Uterusschleimhaut deciduale Umwandlungen aufweist, wie es etwa bei

einer extrauterinen Schwangerschaft geschieht, und daß, wie es die Untersuchungen von Wallart, Seitz, Pinto und Risel zeigen, die bei Chorionepitheliomen und Blasenmolen in Ovarien oft stattfindenden Veränderungen denen ähnlich sind, welche auch unter normalen Verhältnissen bei intra- und extrauteriner Gravidität beobachtet werden. Das Bild wird ergänzt durch den Fall Fischer's, welcher bei einem Chorionepitheliom der Dura mater und der Lunge ohne Primärtumor im Uterus eine Milchsekretion konstatieren konnte.

Bei der Erklärung der Eieinbettung finden wir in der Literatur zwei Hauptströmungen: Von den einen Autoren wird ein mehr passives Verhalten des Eies gegenüber dem Uterusgewebe, von den anderen ein aggressives angenommen. Dementsprechend wird auch die Schädigung der umliegenden Gewebe durch das Chorionepitheliom von den einen in mehr mechanischer Weise dargestellt, von den anderen wird ein bio-chemisches Moment mehr in den Vordergrund gestellt.

Die mehr mechanische Auffassung wird von Veit vertreten. Bei der Erklärung der Eieinbettung verzichtet Veit auf die Annahme irgendeiner destruktiven Fähigkeit des menschlichen Eies. In der Schleimhaut des Uterus finden sich Lücken, in die das Ei hineingelangt. Dank der Auflockerung der Schleimhaut und Wucherung des Endometriums bilden sich kleine Lücken auch im Gefäßendothel, in die sich sofort die Chorionepithelien hineinlegen. Der Blutstrom bringt dann sofort die Chorionepithelien und eventuell abgerissene Zottenteile in Venen des Uterus oder in weiter entfernte Teile. Wenn diese verschleppten Zottenbestandteile in Wucherung geraten, so entsteht je nach der Art der Wucherung eine destruirende Blasenmole oder ein Chorionepitheliom. Durch diesen Wucherungsprozeß werden umgebende Gewebe geschädigt: es kann zur Blutstauung, Ausdehnung der Venen, Zerreißung der Venen, Blutungen und dergl. kommen. Die Frau kann sterben an destruirender Blasenmole, doch geschieht dies durch Verblutung, nicht durch irgendwelche besondere maligne Eigenschaften des Tumors. Deshalb spricht Veit von einer „destruirenden" (in Gänsefüßchen) Blasenmole: es liegt ja eigentlich keine destruirende Eigenschaft der wuchernden Zellen vor. Aehnliches geschieht auch beim Chorionepitheliom.

Die Ansicht Veit's wird wenig geteilt. Die Mehrzahl von Autoren stellen die schädigende Wirkung der Neubildung anders dar. Das Verhalten des Eies bei Einbettung in die Uteruswand wird aufgefaßt, als das eines Parasiten. Das Ei zerstört die Uterusschleimhaut, um sich eine Kammer

zu machen; es arrodiert die mütterlichen Gefäße, um sich Nahrung zu schaffen. Diese Aufgabe wird von den Chorionzottenepithelien ausgeführt (Jung, Trillat und Violet, Ssadowsky, Gräfenberg u. a.). Es wird, wie Bryce und Teacher meinen, ein Enzym produziert, welches das mütterliche Gewebe zum Absterben (Koagulationsnekrose) bringt und dadurch verdaulich macht. Und wenn nun die Chorionepithelien im mütterlichen Organismus in abnorme Wucherung geraten, so entfalten sie wieder ihre zerstörende Wirkung auf die umliegenden Gewebe, wodurch die schädliche Wirkung der Neubildung zustande kommt.

Es sei hier die Ansicht Gottschalk's (a) angeführt, welcher die Grundlage der bösartigen Wirkung der Geschwulst darin erblickt, daß die verschleppten gefäßlosen Zottenteilen im venösen Blut schmarotzen und auf die Ernährung durch Osmose im venösen Blut angewiesen sind. Die Ernährung ausschließlich im venösen Blute bedinge eine Ansammlung chemisch toxisch wirkender Substanzen in den zelligen Elementarteilen der Zotte, die osmotische Ernährung bedinge eine starke chorionektodermale Wucherung.

II. Die Chorionzotten werden von drei Elementen gebildet: bindegewebiges Stroma, Langhans'sche Zellschicht und Syncytium. Daß das Stroma an dem Prozeß nicht beteiligt und nur secundär manchmal in die Wucherung hineingezogen wird, wird wohl von allen angenommen. Die Ansicht von C. Ruge (b), daß die Blasenmolen eine Stromawucherung ohne Epithelibeteiligung darstellen, klingt zur Zeit etwas sonderbar. Frage kann also nur darüber gestellt werden, ob beide Epithelschichten — Langhans'sche Schicht und Syncytium — an dem Prozeß in gleicher Weise teilnehmen oder irgendeine Schicht die Hauptrolle spielt. Die Frage zerfällt in zwei Teile: 1) welche Schicht gerät primär in die Wucherung und 2) welche übt die zerstörende Wirkung auf die mütterlichen Gewebe aus.

Was das erste betrifft, so sprechen alle Beobachtungen dafür, daß die Langhans'sche Schicht in den Wucherungserscheinungen das Bild beherrscht. Die Kernmitosen werden nur in den Langhans'schen Zellen beobachtet. Doch bedarf die Frage noch weiterer Aufklärung, weil wir in der Literatur Mitteilungen von rein syncytialen Formen der Geschwulst finden.

Welche Zellen besitzen nun eigentlich die zerstörenden Eigenschaften? Die histologischen Präparate der Geschwulst lassen gewöhnlich keinen Schluss darüber ziehen. In der Mehrzahl der Beschreibungen finden wir nur die Erwähnung, daß Zellen beider Schichten am Präparate zu sehen sind.

Irgendeinen Schluß aus der Anordnung der Zellen über ihre Rolle bei der Zerstörung der mütterlichen Gewebe zu ziehen scheint unmöglich zu sein. Dies zeigt sich schon daraus, daß die Versuche solche Schlüsse zu ziehen zu ganz widersprechenden Resultaten führten. So schreibt Stein den Langhans'schen Zellen die Hauptrolle zu. An seinen Präparaten will er beobachtet haben, daß da, wo die Geschwulst auf gesundes Muskelgewebe stoßt, „die Zellen der Langhans'schen Schicht einzeln, aber dicht aufeinander folgernd und in einer Perlschnur angeordnet, sich zwischen die Muskelfibrillen drängen und sie keilförmig auseinander sprengen, dadurch den Zusammenhang zwischen ihnen lockernd. Sie scheinen da, wo sie größere Widerstände finden, die Vorarbeit zu übernehmen, der dann das Gros, bestehend aus den syncytialen Elementen und den Langhans'schen Zellen, nachfolgt, um die Zerstörungsarbeit zu vollenden und alles hinter sich in eine formlose nekrotische Masse zu verwandeln." (S. 16). Dagegen glaubt Klinge aus seinen Präparaten ganz andere Schlüsse ziehen zu können. Er fand, „daß es größtenteils die vielkernigen Protoplasmazellen oder syncytiale Wanderzellen sind, die den Einbruch in das Gewebe vorbereiten und den Weg bahnen, sehr selten die Langhans'schen Zellen. Diese Erscheinung kann man als Arbeitsleistung deuten; wo der Geschwulst die Möglichkeit gegeben ist, sich schrankenlos zu entwickeln, da findet man die karyomitotischen Zellwucherungen der Langhans'schen Schicht; wo es aber darauf ankommt, erst den Boden für diese mitotische Zellwucherung vorzubereiten, da kann man das Syncytium verfolgen, wie es sich vergrößert, vordringt und das Gewebe destruirt." (S. 361).

Die histologischen Bilder von sog. benignen Chorionektodermwucherungen scheinen für die Hauptrolle der Langhans'schen Schicht in der zerstörenden Arbeit zu sprechen. So fand Schickele (a, e), der sich mit der Untersuchung von benignen Chorionektodermwucherungen an normalen Placenten sehr viel beschäftigt hat, daß die Vermehrung der Langhans'schen Zellen den ganzen Prozeß beherrscht und daß diese wuchernden Zellen zu den mütterlichen Gefäßen intime Beziehungen haben und in sie einzudringen imstande sind. Ebenso scheint R. Meyer (a, b) anzunehmen, daß den Langhans'schen die aggressive Arbeit zukommt, indem er sagt, daß die gewucherten Zottenepithelien (bei sog. „chorialer Zellinvasion") das mütterliche Gewebe aktiv anzugreifen und mütterliche Gefäße zu arrodieren fähig sind und daß es in der Hauptsache die Langhans'schen Zellen sind, die die Uterus- bezw. Tubenwand durch fortgesetzte Zellvermehrung durchsetzen.

Auf Grund der histologischen Bilder der frühesten Entwicklungsstadien des menschlichen Eies glauben einige Autoren zu dem Schlusse kommen zu können, daß die destruirende Wirkung auf das umliegende Gewebe vom Syncytium ausgehen soll (Bryce und Teacher, Rauscher). Auch Ssadowsky schreibt die cytolytischen Eigenschaften dem Syncytium zu. Nach Schmauch (b) besitzt das Syncytium normalerweise die destruirenden Eigenschaften, da es zu seiner Aufgabe gehört, die mütterlichen Gefäße aufzusuchen und deren Elastica einzuschmelzen, um, frei in den Bluträumen flottierend, den Gasaustausch zwischen Mutter und Kind zu ermöglichen.

Zu anderen Resultaten kam dagegen in der neusten Zeit Gräfenberg auf Grund seiner sehr interessanten biochemischen Untersuchungen. Er konnte konstatieren, daß der Brei jeder Placenta (oder ihr wäßriges Extrakt) aus den ersten 4 Graviditätsmonaten eine proteolytische Wirkung aufweist, wobei diese proteolytische Fähigkeit der Zotten sich um so stärker zeigt, je jünger das untersuchte Ei ist. Vom 5ten Monat der Gravidität aufwärts läßt sich diese proteolytische Fähigkeit nicht mehr konstatieren. Um die gleiche Zeit verschwinden, wie Eckardt, Leopold, Boesebeck u. a. (Zt. nach Gräfenberg) behaupten, die Langhans'schen Zellen aus den Zotten, während das Stroma und das Syncytium sich ohne erhebliche Veränderungen bis zum Schluss der Gravidität erhalten. „Deshalb geht man wohl nicht fehl, meint Gräfenberg, wenn man die proteolytische Wirkung der Zotten an die Anwesenheit der Langhans'schen Zellen gebunden glaubt" (S. 10). Zu gunsten seiner Ansicht will Gräfenberg die Ergebnisse der Untersuchungen von R. Meyer (a) über die choriale Zellinvasion in die Uteruswand deuten. Nach R. Meyer besteht ein zweifellos ständig aggressives Bestreben der Chorionzotten gegenüber dem Uterus, wobei Langhans'sche Zellen hauptsächlich an diesem Prozeß teilzunehmen scheinen. Die Zellinvasion sei in den ersten Monaten der Gravidität am ausgeprägtesten, gegen Ende der Gravidität bilde sie sich fast stets zurück. Gräfenberg bringt das in Einklang mit der proteolytischen Wirkung der Chorionzotten der ersten 4 Monaten der Schwangerschaft und dem allmählichen Verschwinden der Langhans'schen Schicht aus dem Zottengewebe vom 5ten Monate der Gravidität ab. Doch glaubt R. Meyer selbst (c) den Umstand, daß die stärksten Grade der Zellinvasion in den mittleren Monaten der Gravidität häufiger gefunden wurden, durch das untersuchte Material erklären zu können, da die Mehrzahl seiner Fälle diese Zeit betraf. Nach seinen späteren Untersuchungen an gesunden

Uteri (b) war die Epithelinvasion am stärksten im 6ten Monate der Gravidität ausgeprägt. — Wenn die Ansicht Gräfenberg's, daß die Fibrinbildung als eine abwehrende Reaktion seitens des mütterlichen Organismus gegen die proteolytische Wirkung der Chorionzotten anzusehen ist, der Wirklichkeit entspricht, so muß die Beobachtung von Huguenin, daß die Fibringerinnung niemals neben dem Syncytium gesehen wird, zugunsten der Auffassung von einer prävalierenden Rolle der Langhans'schen Zellen in der Zerstörungsarbeit sprechen.

Wir sehen also, daß verschiedene Untersucher zu den widersprechenden Resultaten kommen, wenn es sich um die Beantwortung der Frage handelt, welcher Zellart die destruirende Wirkung zuzuschreiben ist. Und wir müssen vorläufig weitere eingehendere Untersuchungen abwarten, bevor wir ein entscheidendes Urteil in dieser Frage aussprechen.

III. Es wird ja allgemein anerkannt, daß das Chorionepitheliom, wie auch andere maligne Geschwülste, abgesehen von der unmittelbaren zerstörenden Einwirkung auf das umliegende Gewebe, auch eine toxische Wirkung auf das Allgemeinbefinden des Organismus durch Ausscheidung giftiger Stoffe ausübt. Doch fehlen uns nähere Kenntnisse der Natur dieser giftigen Stoffen. H. R. Freund hat auf Grund seiner Versuche an Tieren zu dem Schlusse kommen können, daß die Preßsaft der menschlichen Placenta zweierlei giftige Komponenten enthält: ein Thrombose verursachendes Gift und ein Atmungszentrum speziell lähmendes Gift. Es zeigte sich weiter, daß das Gift an die Plasmatrümmer der Chorionepithelien gebunden ist.

Klinisches Bild.

Gewöhnlich steht die Erkrankung im direkten Zusammenhang mit einer Gravidität. Am häufigsten schließt sie sich an eine Blasenmolenschwangerschaft, dann an einen Abortus und verhältnismäßig selten an eine bis zum normalen Ende gekommene Schwangerschaft.

Die klinischen Symptomen zeigen sich schon bald nach der Schwangerschaft. Wie Fälle von Kelly, Walthard und Poorten zeigen, kann der Tumor schon während der Gravidität sich zu entwickeln beginnen. Doch kommt das selten vor. Ob wirklich die Schwangerschaft einen hemmenden Einfluß auf das Tumorwachstum ausüben kann, wie Haaland auf Grund seiner Versuche an Mäusen meint, ist fraglich. Die Versuche mit künstlicher Erzeugung von Teratomen und Teratoiden an Ratten haben z. B. Askanazy zum umgekehrten Schluss geführt, daß die Trächtig-

keit bei Tieren einen wachstumsfördernden Einfluß ausübt. — Andererseits wird es in der Literatur über einige Fälle berichtet, wo die Erkrankung erst mehrere Jahre (bis 9) nach der letzten Schwangerschaft aufgetreten war (Die Zusammenstellung einiger Fälle s. bei E. Krösing). Eine so lange Latenzzeit kann man entweder in der Weise erklären, daß ein vermißter Abortus, wenn diese Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist (wie z. B. in dem Fall von Sternberg (a)), kurz vor der Erkrankung unbemerkt stattgefunden hat, oder in der Weise, daß choriale Elemente sich jahrelang in dem mütterlichen Organismus in einem Ruhestatium halten können, bis sie durch irgendeinen Reiz in Wucherung gesetzt werden (E. Krösing, Kaufmann (b)).

Das klinische Bild kann schon sehr verschieden sein je nach der Lokalisation der Neubildung. Durch die Metastasen kann es noch in mannigfachster Weise kompliziert werden. In typischen Fällen, bei uterinem Sitz, äußert sich die Erkrankung zuerst in andauernden Blutungen aus den Genitalien. Die Untersuchung weist gewöhnlich ungenügende bzw. ausbleibende Involution des Uterus mit Offenbleiben des Cervicalkanals auf. In der Uterushöhle werden polypöse Prominenzen (nicht immer) gefühlt, welche einen Placentarpolyp vortäuschen können. Der Uterus selbst erscheint verschieden vergrößert. Zu den Blutungen gesellen sich oft Fieber, Fröste, Jauchung des Ausflusses. Bald entwickelt sich starke Anämie und schließlich Kachexie. In schweren Fällen, wenn die Operation nicht oder zu spät vorgenommen wurde, tritt schon in einigen Monaten Exitus letalis ein. In manchen Fällen kann der Tod durch spontanruptur der Neubildungsknoten, die bis zum Peritoneum vorgewachsen sind, und die darauf erfolgten Blutungen in die Peritoneumhöhle herbeigeführt werden (Hörmann (a), Doran u. a.).

Nach Veit stellt auch die Albuminurie ein häufiges Symptom dar, was er durch abnorm starke Aufnahme von fötalem Eiweiß infolge abnormer maligner Wucherung fötaler Zellen erklärt. Fischer hat in seinem Falle die Sekretion von Kolostrum beobachtet und hält es für möglich, daß die Milch- oder Kolostrumsekretion bei einem Chorionepitheliom auch häufiger vorkommt, nur sei die Erscheinung bisher übersehen worden.

Bei dem tubaren Sitz oder bei ektopischem Chorionepitheliom (manchmal auch bei uteriner Entwicklung) kann das wichtigste Symptom — die Blutungen — nur schwach sein oder gar vollkommen fehlen. Im letzten Fall kann (bei gleichzeitiger Vergrößerung des Uterus) die Erkrankung für eine Gravidität angenommen werden (Hörmann

u. a.). Bei der Lokalisation in den Lungen kommen in erster Linie, ja sogar ausschließlich, die Lungenerscheinungen zu Tage, und es kann z. B. das Bild der Phtise vorgetäuscht werden. In den Blutauswürfen sind keine Geschwulstelemente nachweisbar. Bei Gehirnlokalisation kann die Neubildung das Bild einer Gehirnerkrankung darbieten. Oberndorfer berichtet z. B. über einen Fall, wo die Patientin als eine Geisteskranke in die psychiatrische Klinik aufgenommen war und dort unter den Symptomen eines Hirntumors gestorben ist. Nur die mikroskopische Untersuchung nach der Sektion ergab die richtige Diagnose.

Aetiologie.

Wie über die Aetiologie der malignen Geschwülste überhaupt wissen wir heute auch über das Chorionepitheliom in dieser Beziehung wenig sicheres zu sagen, obwohl es an Interesse dafür bei allen Untersuchern gar nicht fehlte, was schon aus der großen Zahl der vorgeschlagenen Theorien ersichtlich ist. In dem Suchen nach der Ursache der Erkrankung schlagen die Untersucher verschiedene Wege ein.

I.

Ein Teil der Autoren will das Primäre der Erkrankung darin sehen, daß die Epithelzellen der Chorionzotten aus irgendwelchem in der Frucht selbst liegendem Grunde eine gesteigerte Wachstums- und Proliferationsenergie gewinnen. So sieht Marchand (b) die Ursache dieser gesteigerten Wucherungsfähigkeit der Chorionzotten in veränderten Ernährungsbedingungen, welche eintreten, wenn der Embryo frühzeitig abstirbt oder Teile der Zotten abgetrennt werden. Die Zottenepithelien nehmen in sich eine große Menge Nahrungsmaterial auf, welches dann dem Stroma zugeführt und durch die fötale Zirkulation verteilt wird. Hört dieser normale „Transitverkehr" durch partiellen oder totalen Fortfall der fötalen Zirkulation in den Zotten auf, so können die fötalen Epithelien fortfahren reichlich Nahrungsmaterial aufzunehmen und zu verarbeiten. Die Folge kann eine Steigerung der Wachstums- und Proliferationsvorgänge sein. An der gewissen Höhe dieser Wucherung tritt eine Auflösung des syncytialen Verbandes und große proliferationsfähige Zellen wandern infolge der in ihrer Natur gelegenen vielleicht chemotaktischen Reizbarkeit in das Gewebe des mütterlichen Organismus ein. Und dann haben wir vor uns einen Zustand, der einer malignen Neubildung vollkommen entspricht. Warum nicht jedes abortive Ei zur Blasenmole wird und nicht jede Blasenmole

denselben Grad an Epithelwucherung zeigt, kann schon in der ersten Anlage des Eies begründet sein. — Den ersten Anstoß zur Entstehung der Neubildung soll also nach Marchand der Tod der Frucht oder die Abtrennung einzelner normaler Zotten geben. Das wird aber nicht bestätigt. Daß das Absterben der Frucht nicht die nötige Vorbedingung für die Entstehung der Neubildung ist, zeigt sich aus den Fällen der Tumorentwicklung nach normalem Partus. Auch Fälle von Neugebauer, wo die Blasenmole bis an das Ende der Schwangerschaft getragen wurde, und von Kelly und Poorten, wo das Chorionepitheliom sich offenbar schon während der Schwangerschaft, die trotzdem zum normalen Ende kam, zu entwickeln anfing, sprechen dagegen. Schickele (d, e) meint sogar, daß in den Chorionektoderm-wucherungen ein neues ätiologisches Moment für denAbortus erblickt werden kann, daß also der Fruchttod nicht die Ursache, sondern die Folge der Ektodermwucherung, wenn auch nicht bösartigen Chorakters, sein kann. — Ebenso genügt nicht die Abtrennung der Zottenteile allein, um die Erkrankung herbeizuführen, was aus den Beobachtungen von gutartigen Verschleppungen der Zottenteile hervorgeht.

Daß die Ursache der Malignität in den Chorionzotten zu suchen ist, glaubt auch E. Krösing aus den Fällen mit langer Latenzzeit schließen zu können. Doch bestimmt der Autor näher nicht, wodurch diese Malignität bedingt wird.

Ribbert erklärt sich die Wucherung der Chorionepithelien durch die Annahme, daß sie der Norm gegenüber eine größere Unabhängigkeit erlangt haben, daß sie selbstständig geworden sind. Doch glaubt R. Meyer (a) durch seine Untersuchungen diese Theorie widerlegt zu haben. Das Studium der chorialen Zellinvasion hat R. Meyer zu dem Schlusse geführt, daß die Lebensfähigkeit der invadierten Epithelzellen von der Placente oder retinierten Placentarresten abhängig ist. Die aus ihrem äußerlichen Zusammenhange mit dem Mutterboden entfernten und auch völlig losgetrennten Zellen führen an und für sich nicht zur Geschwulstbildung, selbst nicht in den Fällen mit verminderter Widerstandsfähigkeit des umgebenden Gewebes, sondern gehen zu Grunde. Gerade darin besteht der grundlegende Unterschied zwischen einfacher chorialer Invasion und dem Chorionepitheliom, daß die Zellen des Chorionepitheliom unabhängig von dem Mutterboden weiter existieren und — wuchern. Es müsse also ein besonderer Reiz nötig sein, der eigentümliche Veränderung des Zellcharakters mit sich bringen muß, damit diese sonst so hinfälligen Zellen nicht nur weiter unabhängig existieren, sondern sogar destruktiv und unbegrenzt wuchern können.

II.

Andere Autore legen das Hauptgewicht auf die Veränderungen in dem mütterlichen Organismus. Dafür scheint eine ganze Reihe von Gründen zu sprechen, wie z. B. das wiederholte Vorkommen von Blasenmolen bei ein und derselben Frau auch bei Schwängerung von verschiedenen Männern, ferner das relativ häufige Vorkommen der Erkrankung bei älteren Frauen und bei den Allgemeinerkrankungen der Mutter. Der Vorgang wird dargestellt entweder in der Weise, daß durch gewisse Veränderungen im mütterlichen Organismus eine abnorme Wucherung des Chorionepithels hervorgerufen wird, oder in der Weise, daß die den Chorionepithelien eigentümliche hohe Proliferationsfähigkeit normalerweise durch Schutzkräfte des mütterlichen Organismus in gewissen Grenzen gehalten wird und nur durch eine Verminderung der normalen Widerstandsfähigkeit des mütterlichen Organismus die Hindernisse für die Entfaltung dieser Wucherungsfähigkeit aus dem Wege geschafft werden.

A. — H. W. Freund, der das Syncytium aus umgewandeltem mütterlichem Endothel entstehen läßt, will in ätiologischer Hinsicht die Krankheiten des mütterlichen Zirkulationsapparates, in erster Linie Syphilis verantwortlich machen. — Aber das seltene Vorkommen des Chorionepithelioms entspricht so wenig der großen Verbreitung der Syphilis, daß man kaum von einem kausalen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen reden kann.

Kworostansky (a) läßt abnorme Blutbeschaffenheit des mütterlichen Organismus, nämlich verminderten Hämoglobingehalt, die Schuld tragen: das Chorionepithel könne in dem in den intervillösen Räumen zirkulierenden Blut nicht genügend Nährmaterial finden und fange an zu wuchern, krieche bis tief in die Uterusmuskulatur hinein und mache Metastasen, um die Berührungsfläche mit den Nährstoffen zu vergrößern. — Es bleibt aber die Frage offen, warum die Verminderung des Hämoglobingehaltes in dem Blute nicht immer die Tumorentwicklung nach sich zieht. Auch kann diese veränderte Blutbeschaffenheit, wie v. Franqué (b) hingewiesen hat, nicht die primäre, sondern die sekundäre Erscheinung sein, bedingt durch starke Hämorrhagien, die das Chorionepitheliom veranlaßt.

Da bei den Blasenmolen und Chorionepitheliomen die eigentümlichen Ovarialveränderungen (Luteinzystenbildung und interstitielle Luteinzellenwucherung) häufig gefunden werden, so wollten einige Untersucher in diesen Ovarialveränderungen ein ursächliches Moment für die Entstehung der in Frage kommenden Erkrankung sehen. Kaltenbach,

Kreuzmann u. a. haben den Zusammenhang in dem Sinne erklärt, daß durch solche Ovarialveränderungen das Ei schon im Eierstock geschädigt wird und nach der Befruchtung infolge dieser Schädigungen zu einer Blasenmole entartet wird. Neuere Hypothesen stellen den Vorgang etwas anders dar und gründen sich auf die Born-Fränkel'sche Theorie, daß das Corpus luteum eine Drüse mit innerer Sekretion sei, die die Funktion habe, die Insertion des befruchteten Eies im Uterus zu ermöglichen und seine Weiterentwicklung zu sichern. Eine Störung dieser Sekretion soll in ihrer Folge zur Erkrankung der Frucht führen. Runge, L. Pick, Jaffé, Krebs u. a. meinen, daß dabei eine Ueberproduktion von Luteinsubstanz stattfindet, was zur abnormen Wucherung und funktioneller Anomalie des Throphoblast führen soll. L. Fränkel schildert den Vorgang in der Weise, daß das Corpus luteum durch den Druck der Geschwulst geschädigt wird, infolge dessen eine Herabsetzung der Luteinproduktion eintritt und dadurch das primär gesunde Ei während und nach seiner Einbettung in den Uterus krank gemacht wird. — Daß dem Lutein bei der Entwicklung des Wirbeltierembryos eine äußerst wichtige Rolle zukommen soll, bestätigen auch neuerliche Untersuchungen von Wallart. Aber der Versuch, hier die Ursache des Chorionepithelioms zu finden, muß als ungelungen anerkannt werden. Mit Recht bemerkt C. Ruge (a) hierzu: Wenn angenommen wird, daß die Luteinzellen vor Beginn der Schwangerschaft, z. B. bei Primipären, vorhanden waren, dann wäre ja kein Grund vorhanden, daß sie in allen Fällen nach der Entleerung der Blasenmole verschwinden sollten. Es würden dann die Kategorien der Frauen, die mit solchen Luteinovarien behaftet sind, nur Brutstätten von Blasenmolen sein; hingegen spricht die Erfahrung, daß nach Blasenmolenschwangerschaft völlig normale Entbindungen vorkommen. Oder die Luteinzellenwucherung entsteht erst mit der Gravidität, dann ist es sicher schon viel zu spät, als daß die Sekretion der Luteinzellen noch auf die Bildung der Blasenmole irgendeinen Einfluß haben könnte. Endlich würden ganz unerklärt die Fälle bleiben, wo z. B. $^1/_3$ oder $^1/_2$ der Placenta hydatitös degeneriert ist, der übrige Teil normal ist. — Außerdem zeigen statistische Zusammenstellungen (Runge, Patellani), daß diese Ovarialveränderungen beim Chorionepitheliom bzw. der Mole durchaus nicht immer vorhanden sind. Wenn sie aber vorhanden sind, so kann ihr Vorkommen anders gedeutet werden. Dunger betrachtet sie nicht als die Ursache, sondern als die Folge der chorionepithelialen Neubildungen. Die systematischen Untersuchun-

gen haben Wallart, Seitz, Pinto und Risel zu dem Ergebnis herbeigeführt, daß die fraglichen Befunde im Ovarium nichts für Blasenmole und Chorionepitheliom spezifisches darstellen, daß sich vielmehr auch unter normalen Verhältnissen bei intra- und extrauteriner Gravidität ähnliche Veränderungen finden und daß der Unterschied keineswegs ein prinzipieller, sondern, wenn vorhanden, lediglich ein gradueller ist.

B. — Nach Zagorjansky-Kissel entsteht die Neubildung dadurch, daß die Gewebe des mütterlichen Organismus aus lokalen oder allgemeinen Gründen das Vermögen verlieren, die über eine gewisse Schranke vordringenden oder embolisierten Chorionzotten aufzulösen oder unschädlich zu machen. Daels findet auch die Annahme gerechtfertigt, daß der Grund zur pathologischen Wucherung in einer primären Verminderung der Widerstandskräfte des mütterlichen Organismus zu suchen ist. Butz (a) schreibt dem Verhalten des Uterus, der dem Eindringen der fötalen Elemente einen verschiedenen Widerstand entgegensetzt, die Schuld an der malignen Wucherung der Zottenbekleidung zu.

Albert und O. Schmidt meinen, daß zur Entstehung der malignen chorionepithelialen Neubildung wahrscheinlich außer einer besonderen Lebens- und Fortpflanzungskraft des Syncytium das Hinzutreten einer mangelhaften Gerinnbarkeit des mütterlichen Blutes, bzw. seine Unfähigkeit Fibrin auszuscheiden, nötig sei. — Ueber die Bedeutung des Fibrinstreifens, welches sich entlang der Haftfläche des Eies, ihr parallel, in der Uteruswand bildet, spricht sich Marchand in folgender Weise aus: „Unter normalen Verhältnissen macht es durchaus den Eindruck, daß die von den Zottenenden auf die Decidua übergehenden Zellwucherungen geradezu als physiologische Funktion gerinnungserregende Eigenschaften besitzen, wodurch sie gewissermaßen den Kitt bilden, welcher die Zotten so innig mit der Decidua basalis vereinigt“ (b, S. 246). Schickele scheint dem Fibrin schon eine gewisse hemmende Rolle für die Wucherung des Zottenektoderms nicht absagen zu wollen: „In den nach Zirkulationsstörungen innerhalb der intervillösen Räume auftretenden Wucherungen des Zottenektoderms glaube ich einen normalen Vorgang, eine physiologische Tätigkeit dieser Zellen erblicken zu können. Es ist, als ob die frühere Funktion aus der ersten fötalen Zeit wieder aufgewacht wäre: Nahrung zu suchen, Gefäße zu eröffnen, um dem Ei Blut zuzuführen. Hier ist es natürlich ein fruchtloser Versuch, durch die umlagernde Fibrinschicht durchzubrechen“ (b, S. 39). Auch Schauta glaubt,

daß ein Weiterwuchern der chorialen Elemente und damit die Entwicklung der bösartigen Neubildung durch die Einhüllung mit Fibrin seitens des mütterlichen Körpers verhindert werden könne. Die neuesten Untersuchungen Gräfenberg's über die proteolytische Wirkung der Chorionzotten scheinen die wichtige Rolle der Fibrinbildung als eines Schutzmittels des mütterlichen Organismus gegen zerstörende Wirkung der Chorionzotten zu bestätigen. Gräfenberg fand nämlich, daß die proteolytische Wirkung der Zotten auf der Löfflerplatte durch Zusatz geringer Mengen von Fibrin abgeschwächt und bei Zusatz größerer Mengen sogar vollständig paralysiert wird. Außerdem hält es Gräfenberg für möglich, daß das Fibrin allein durch seine dichtere Struktur und verfilztes Maschenwerk dem Eindringen der Zotten ein mechanisches Hindernis in den Weg zu setzen vermag. — Die Bedeutung der Herabsetzung der Fibrinbildungsfähigkeit des mütterlichen Blutes als eines ätiologischen Momentes für das Chorionepitheliom scheint also nicht unmöglich zu sein. Doch bedarf die Frage noch weiterer eingehenderer Untersuchungen.

Unter die Schutzmittel des mütterlichenOrganismus gegen die proteolytische Wirkung der Chorionzotten zählt Gräfenberg noch die Deciduaauskleidung der Uteruswand, weil die Decidua nach seinen Versuchen einen Antikörper gegen das Choriontrypsin (so nennt er das proteolytisch wirkende Prinzip der Chorionzellen) bilden soll, und den Reichtum des mütterlichen Blutes an Antitrypsin während der Schwangerschaft. — Wäre es demnach nicht möglich, daß eine mangelhafte Ausbildung der Decidua und Herabsetzung des Antitrypsingehaltes des mütterlichen Blutes, ein begünstigendes Moment für die Entstehung der Neubildung, wenn nicht ihre Ursache bilden? Weitere Untersuchungen in dieser Richtung fehlen uns vorläufig.

Schmauch (a, b) betrachtet die Erkrankung als eine „Zellinfektion" und meint, daß dabei dieselben Vorgänge im Organismus der Mutter stattfinden, wie etwa bei einer Infektionskrankheit. Wie sich der Organismus im letzten Falle gegen eingedrungene Parasiten durch die Bildung eines spezifischen Antikörpers schützt, ebenso soll er sich auch gegen die wuchernden Chorionepithelzellen durch die Bildung eines entsprechenden Antikörpers („Syncytiolysin" anderer Autoren) wehren. Und in einer mangelhaften Bildung dieses Syncytiolysins im mütterlichen Organismus sieht Schmauch die Ursache der Erkrankung. — Doch sind die Natur und die Eigenschaften dieses hypothethischen Syncytiolysins uns vorläufig gänzlich unbekannt. Analoge Versuche in die Lehre von den malignen Geschwülsten über-

haupt Licht durch die Anwendung der Ehrlich'schen Theorie zu bringen und in den Geschwulstzellen gewisse antigene Eigenschaften zu entdecken werden in der letzten Zeit vielfach gemacht. Irgendwelche positive Resultate aber, wie Rössle konstatiert, bleiben vorläufig aus.

III.

Veit glaubt die ätiologischen Momente der Erkrankung in den Veränderungen sowohl der Frucht wie auch der Mutter suchen zu müssen. Wie es schon Marchand anerkannt hat, stellt die Verschleppung von Zottenepithelien und Zottenteilen in die mütterlichen Venen eine normale Erscheinung dar, die noch keineswegs als malign gedeutet zu werden braucht. Diese verschleppten Zottenbestandteile werden normalerweise im mütterlichen Organismus aufgelöst und spurlos resorbiert. Für die Entstehung einer malignen Neubildung aus diesem verschleppten Material sei es nach Veit nötig, daß die Epithelzellen der Zotten sich in einem stark proliferierenden Zustand befänden. Dies geschehe am häufigsten wenn nicht ausschließlich bei Blasenmolen. Deshalb bestehe die größte Wahrscheinlichkeit, daß stets partielle oder totale Blasenmole der Erkrankung vorausgeht. Seitens der Mutter soll eine abnorme Erweiterung der uterinen Venen das Moment darstellen, welches uns das abnorm tiefe Hineingelangen von in der starken Proliferation befindlichen Zottenteilen in die Venen des Uterus erklären könne. Diese abnorme Venenerweiterung könne herbeigeführt werden entweder durch entzündliche Veränderungen des Endometriums oder durch Erkrankung des Ovariums, sei es, daß es sich dabei um Luteinzellenerkrankung oder um Tumorbildung handelt.

Veit's Auffassung, daß die Epithelzellen bei einer Blasenmole eine gesteigerte Lebensfähigkeit aufweisen, kann wohl kaum einem Zweifel unterliegen. Kworostansky (b) fand auch, daß nach einer Blasenmole oder Abortus syncytiale Elemente bis zu etwa 8 Wochen in der Muskulatur des Uterus noch zu finden sind, während normalerweise dieselben schon in drei Wochen sich vollkommen zurückbilden. — Das berechtigt aber nur zu dem Schlusse, daß die Blasenmole einen geeigneten Boden für die Entwicklung eines Chorionepithelioms darbietet.

Daß zwischen Blasenmole und Chorionepitheliom eine engere Beziehung besteht, nicht nur die des häufigen Zusammenvorkommens, wird auch von Marchand und vielen anderen Untersuchern anerkannt. So meint E. Krösing, daß die Entwicklungsbedingungen für die Blasen-

mole und das Chorionepitheliom nicht prinzipiell, sondern nur quantitativ verschieden sind. Kromer (b) findet keinen scharfen Unterschied zwischen diesen beiden Neubildungen. Nach Kworostansky (c) kann man Blasenmole als eine hyperplastische Placenta und das Chorionepitheliom als weiteres Stadium (Hyperplasie der Mole) betrachten. Auch Schickele kommt (a) auf Grund seiner Untersuchungen über Chorionektodermwucherungen der menschlichen Placenta zu dem Ergebnis, daß die gesamte Pathologie des Chorionepithels und seiner Wucherungen auf einer einheitlichen Basis gebaut werden kann. Der Prozeß präsentiere sich unter drei Formen, die vielfach ineinander übergehen: von den benignen Chorionektodermwucherungen in Placenta und Abortresten führt der Weg über die Blasenmole zu den malignen Chorionepitheliomen. Gleichfalls meint Risel (a), daß es alle Uebergänge von einer benignen chorioektodermalen Wucherung zur gewöhnlichen gutartigen Blasenmole, von dieser zur destruirenden Form und von dieser wieder zum malignen Chorionepitheliom existieren, so daß es schwer, ja mitunter unmöglich sei, die einzelnen Prozesse von einander abzugrenzen.

Daß die blasenmolenartige Entartung von Chorionzotten ein viel häufigeres Vorkommen darstellt, als es registriert und berichtet wird, ist wohl ohne weiteres anzunehmen. Poten, hat, z. B. gefunden, indem er photographische Aufnahmen von Chorionzotten bei schwacher Vergrößerung untersuchte, daß bei Aborten sehr häufig aufgetriebene, kolbig verdickte und zum Teil an Blasenmole erinnernde Zottenformen sich finden, die zweifellos auf degenerative Störungen des Eies zurückzuführen seien.

Trotz alledem erscheint die Annahme, daß eine Blasenmole (totale oder partielle) dem Chorionepitheliom stets vorausgehen soll (was auch Schmorl für sehr wahrscheinlich hält), nach den zur Zeit vorliegenden Beobachtungen, in einer so kategorischen Form wenigstens, nicht berechtigt. Wir haben in der Literatur eine ganze Reihe von Mitteilungen über Chorionepitheliome ohne vorhergehende Blasenmole. Die statistischen Bestimmungen gehen sehr auseinander. Zweifel glaubt z. B. annehmen zu können, daß die bisher beobachteten Fälle von malignen Chorionepitheliomen in vielleicht 80 % der Fälle Blasenmole als Vorläufer gehabt haben. Nach den statistischen Zusammenstellungen von Ladinski, Teacher und Briquel, die bei Risel (a) angeführt sind, geht dem Chorionepitheliom die Blasenmolenschwangerschaft in 39,0 %, 36,6 % und 41,5 % aller Fälle voraus. Veit ist der Meinung, daß eine wenig entwickelte partielle Blasenmole mit bloßem Auge

leicht übersehen werden kann und daß auch bei mikroskopischer Untersuchung gerade die blasenmolenartig veränderte Partien nicht in den Schnitt geraten können. Das trifft ja gewiß für eine Zahl von Fälle zu. Aber die schon oben erwähnte einwandfreie Beobachtung Walthard's, wo bei einem ektopischen Chorionepitheliom der Uterus und Placenta in Serienschnitten untersucht wurden, ohne irgendeinen positiven Befund zu ergeben, zeigt, daß das Vorausgehen einer Blasenmole für die Entstehung des Chorionepethelioms jedenfalls nicht unbedingt nötig ist.

Aber auch vorausgesetzt, daß im Falle Walthard's etwas ähnliches stattfinden könnte, wie in den schon zitierten Fällen von Krewer, Hammerschlag und Kaufmann (vollkommene Zurückbildung des Primärtumors im Uterus), daß also Veit's Annahme des stetigen Vorhergehens dem Chorionepitheliom einer Blasenmole durch diese Beobachtung nicht widerlegt würde, dann wäre die Feststellung dieses Vorhergehens doch nur eine Ergänzung zum Krankheitsbilde des Chorionepithelioms, keineswegs aber die Beantwortung der Frage nach der Ätiologie desselben. Denn es fragt sich eben dann, wodurch die abnorme Steigerung der Proliferationsenergie der Zottenepithelien bei Blasenmole hervorgerufen wird. Und diese Frage bleibt bei Veit ganz unbeantwortet. —

Die Bedeutung der Endometritis für die Entstehung der Erkrankung, was noch Virchow in Bezug auf die Blasenmole hervorgehoben hat, wird auch von anderen Autoren anerkannt. Stoffel hat einen durch Bakterien in der Decidua bewirkten Prozeß als ätiologisch bedeutsam angesprochen. In seiner Arbeit über die Invasion von Chorionzottenbestandteilen in das mütterliche Gewebe sagt R. Meyer (a), daß bei dieser chorialen Invasion gewöhnlich pathologische Veränderungen entzündlicher Natur in dem Uterusgewebe konstatiert werden können, wenn auch nicht überall acut entzündlich. Man kann wohl annehmen, meint R. Meyer, daß die choriale Invasion auch ohne solche entzündliche Veränderungen möglich ist, jedoch wirken die entzündlichen Vorgänge jedenfalls fördernd ein, mindestens erleichtern sie die Passage. — Die Auffassung Veit's, daß die Ovarialveränderungen eine der Ursachen der Erkrankung sein können, scheint mehr plausibel zu sein, als die Annahme, daß die fraglichen Veränderungen die einzige Ursache der Entstehung der Neubildung seien. In der Literatur finden wir mancherlei Bestätigungen der Ansicht Veit's. Baumgart z. B. meint auch, daß durch die Eierstockgeschwülste endometrische Prozesse ausgelöst werden und durch diese Prozesse die Entartung des Eies

zur Blasenmole oder malignem Chorionepitheliom bewirkt wird. Die Untersuchungen von Hitschmann und Adler, auf welche sich Veit beruft, weisen auf einen Zusammenhang zwischen Ovarialerkrankungen und dem Auftreten von Blutungen bei Endometritis hin. — Jedenfalls bedarf die Frage über die Rolle der Endometritis bei der Entstehung der Neubildung noch weiteres eingehenderes Studiums.

IV.

Eine Reihe von Autoren versuchen die erste Ursache der Erkrankung nicht in den Veränderungen der Mutter oder der Frucht, sondern in äußeren Einwirkungen zu entdecken. So glaubt R. Meyer (a) aus seinen Erfahrungen als sichergestellt annehmen zu können, daß die Retention von Placentarteilen einen chemischen Reiz abgibt, welcher die in der Uterus- oder Tubenwand liegende Chorionepithelien am Leben erhält und zur Vermehrung befähigt. Es sei also wohl denkbar, daß bei andauernder Retention aus der einfachen Zellinvasion ein malignes Chorionepitheliom entsteht. — Aber Beobachtungen retinierter Placenten durch andere Autoren bestätigen diese Möglichkeit nicht. Berlin hat bei seinen Untersuchungen retinierter Placenten, in denen die mütterliche Zirkulation sich noch erhalten hat und die nach dem Absterben des Fötus noch weiter ernährt wurden, gefunden, daß ein Teil überflüssiger Nahrungsstoffe sich in dem Zottenstroma häuft, wo dadurch ödematöser Zustand erzeugt wird, ein anderer Teil von Endothelien der Blutgefäße, hauptsächlich der Arterien und Kapillaren, aufgenommen wird, wodurch dieselben in Wucherung geraten. Von einer abnormen Wucherung der Chorionepithelzellen spricht Berlin nicht. Schickele (a) glaubt auf Grund seiner Untersuchungen abgestorbener Eier schließen zu können, daß die Thrombosen bzw. Fibrinherde als die ältesten Veränderungen in den retinierten Placenten abgestorbener Früchte anzusprechen sind. Infolge dieser Zirkulationsstörungen treten häufig Wucherungen des Chorionektoderms auf. Im allgemeinen bleibe aber ihre Entwicklung innerhalb bescheidenerer Grenzen, als in normalen Placenten. — Der Reiz also, welcher nach R. Meyer von retinierten Placentarresten auf die Chorionepithelzellen ausgeübt wird, kann wohl ein begünstigendes Moment für die Entstehung der Neubildung, nicht die Ursache sein. Uebrigens erklärt auch R. Meyer selbst in seiner zweiten Arbeit über die choriale Invasion (b), daß ein Uebergang der benignen Invasion in das maligne Chorionepitheliom noch fraglich ist. Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß andauernde Retention der Placenta oder Placentarteile ein

prädisponierendes Moment für die Entstehung einer malignen Neubildung auch in anderer Beziehung sein kann. Kuntzsch berichtet z. B. über eine 4 monatliche Placenta, die 210 Tage im Uterus retiniert wurde. Bei der Untersuchung zeigte es sich, daß die Chorionzotten nach dieser 7 Monate langen Retention noch lebend waren und das Chorionepithel hydropisch geschwollen, hypertrophiert und hyperplasiert war. Es ist damit der günstige Boden gegeben und beim Vorhandensein irgendeines uns noch unbekannten Faktors kann dieses lebende Epithel in eine maligne Wucherung geraten.

Interessant sind in dem Befund von Kuntzsch noch massenhafte Kalkinkrustationen in der Placenta. Im Falle von Schülein, wo ein etwa 4 monatliches Ovulum, von Beginn der Gravidität an gerechnet, von der Mutter 422 Tage im Uterus getragen und dann ganz intakt ausgestoßen wurde, war die Placenta stark verkalkt gefunden. Schickele (b) fand auch eine Ablagerung von Kalk in den Zotten der retinierten Placentarteile. In allen diesen Fällen kam es nicht zur Bildung eines Chorionepithelioms. Es ist demnach wohl denkbar, daß eine mangelhafte Verkalkung auch eine gewisse Rolle in der Entstehung der Geschwulst spielen könne, weil dadurch eine Hemmung zur Wucherung wegfälle.

Klinge hebt in seinem Falle das Zusammentreffen des Chorionepithelioms mit dem decidualen Placentarpolypen an der Placentarstelle hervor und neigt sich zu der Ansicht, daß man auf Grund dieses Befundes vielleicht annehmen könne, daß das Chorionepitheliom von einem einfachen Placentarpolypen seinen Ursprung genommen habe. Aber Schickele (c), der in einer Arbeit die Frage über den Zusammenhang zwischen Placentarpolypen und Chorionepitheliomen eingehend erörtert, hält einen solchen Uebergang für sehr unwahrscheinlich.

Mac Kenna nimmt als Ursache der Neubildung den Reiz eines nach seiner Art und Zusammensetzung noch gänzlich unbekannten Giftes oder Toxins an, das in das Ei hineingelangt oder sich im mütterlichen Organismus während der Schwangerschaft entwickelt.

Unter so vielen Ansichten über die Aetiologie des Chorionepithelioms finden wir auch eine parasitäre Theorie. So meint Rossi Doria, daß das Chorionepitheliom durch Blastomyceten, welche einen besonderen Reiz auf Chorionepithelien ausüben, hervorgerufen wird. Fehlt dieses spezifische neubildende Parasitenreiz, dann bleiben die Chorionelemente untätig, sie sterben ab und verschwinden. Auch Torre will die Ursache der Erkrankung in den Blastomyceten sehen. Irgendeine Bestätigung dieser Ansicht finden

wir in der Literatur nicht. Auch alle Versuche bei anderen malignen Tumoren, einen Nachweis für die Entstehung der Neubildung unter dem Einfluß von Parasiten zu erbringen, haben, wie Lubarsch konstatiert, bis jetzt zu keinem positiven Erfolg kommen können.

V.

Irgend ein Zusammenhang der Erkrankung mit der Rasse oder mit dem Klimat ist nicht festgestellt. In der Literatur finden wir nur einzelne Aeußerungen darüber. Sandsby sagt z. B., daß diese Geschwulstform in Norwegen selten beobachtet wird. Vineberg glaubt aus den statistischen Zusammenstellungen in der amerikanischen Litiratur den Schluß ziehen zu können, daß das Anschließen des Chorionepithelioms an eine Blasenmole in Amerika seltener bestände, als in Deutschland.

Wir sehen also, daß die Frage nach der Aetiologie des Chorionepithelioms, trotz des größten Interesses daran seitens aller Untersucher, bis jetzt so gut wie ganz offen bleibt. Auch heute müssen wir mit Risel konstatieren, daß „wir weder wissen, warum die schrankenlose Wucherung des Zottenepithels einmal schon während der Gravidität, das andere Mal erst früher oder später (manchmal erst jahrelang) nach einem Abort oder einer Geburt eintritt, noch warum sie überhaupt eintritt; daß wir auch noch vollkommen im unklaren darüber sind, warum sich statt des normalen Ablaufes einer Schwangerschaft eine Blasenmole entwickelt, warum aus der Blasenmole ein malignes Chorionepitheliom wird, und ebenso darüber, warum bald die eine bald die andere Form des Chorionepithelioms auftritt" (a, S. 954).. Die eifrigen Untersuchungen, besonders der letzten Jahre, haben dafür die Fragestellung sehr vertieft. Die zahlreichen Forschungen führen zu dem Ergebnis, daß die Grenze zwischen normalen physiologischen Erscheinungen und der Bildung eines malignen Chorionepithelioms immer fließender wird. Wir sehen jetzt, daß die choriale Zellinvasion, die Verschleppung der Zottenbestandteile, Wucherungen des Zottenektoderms, blasenmolenartige Veränderungen der Zottenenden vorkommen können, ohne daß eine maligne Erkrankung vorhanden zu sein braucht. Auch wird die Grenze zwischen Chorionepitheliom und Blasenmole immer enger und sehr vieles spricht dafür, daß es nur verschiedene Formen eines und desselben Prozesses sind. Die endgültige Entscheidung der Frage nach der Aetiologie des Chorionepithelioms wird wohl nur möglich sein, wenn die Aetiologie auch anderer Neubildungen auf

einen festen Boden gestellt wird. Die pathologische Morphologie, die sich um die Klarlegung des Geschwulstproblems sehr große Verdienste erworben hat, scheint, nach dem Worte Lubarsch's, mit ihrem Latein am Ende zu sein. Mehr und mehr werden jetzt zur Aufklärung des schwierigen Problems andere Mittel in's Feld gezogen — biologische und biochemische Untersuchungsmethoden. Wir wollen hoffen, daß mit Hilfe dieser neuen Forschungsmittel auch in der Lehre vom Chorionepitheliom die Lösung von bis jetzt noch dunklen Fragen über die Aetiologie, Malignität usw. der Neubildung mit größeren Erfolgen weiter vor sich gehen wird, als es bisher geschah.

Diagnose.

In typischen und schon entwickelten Fällen bietet die Diagnose keine besondere Schwierigkeiten, sowohl im klinischen wie auch histologischen Sinne. Natürlich kann die Erkrankung bei nicht gewöhnlicher Lokalisation, bei Ausbleiben von wichtigen Symptomen und dergl. auch irgendeine andere Krankheit vortäuschen. Deshalb müssen auch innere und psychiatrische Klinizisten die Möglichkeit eines ektopischen Chorionepitheliom im Auge halten. Doch nicht an solche ausschließliche Fälle wird das Hauptinteresse geknüpft, wenn die Frage über die Diagnose der Neubildung erörtert wird. Die Hauptschwierigkeit besteht darin, die Erkrankung, wenn sie auch in einer typischen Form vorkommt, rechtzeitig zu erkennen.

Veit betont den diagnostischen Wert eines rezidivierenden Placentarpolypen. Im Anfangsstadium kann die Neubildung bei der Austastung der Uterushöhle den Eindruck eines harmlosen Placentarpolypen machen. Tritt aber nach einer gründlichen Ausräumung Rezidiv auf, so soll das schon den Verdacht auf Chorionepitheliom erwecken. Es sei dabei wichtig, daß die Patientin von einem und demselben Arzte behandelt werde: nur dann könne der letztere sicher wissen, ob er bei der ersten Ausräumung die Uterushöhle vollkommen leer gelassen hat.

Das letzte Wort bei der Diagnosestellung gehört gewöhnlich dem Mikroskop. Es wird von allen empfohlen, bei einem Verdacht auf das Chorionepitheliom eine Probecurettage zu machen und das gewonnene Material mikroskopisch zu untersuchen. Doch auch dieses geprüfte Mittel lässt nicht selten ganz im Stich. In Anfangsstadien der Erkrankung ist es recht schwer immer sicher zu unterscheiden zwischen einer benignen Chorionepithelwucherung im Sinne Schickele's und R. Meyer's und einem Cho-

rionepitheliom. Dabei muß man noch in Betracht ziehen, daß man bei Curettage oder manueller Ausräumung zur Untersuchung nur einzelne aus dem Zusammenhang gerissene Gewebsstückchen gewinnt und daß die klinischen Erscheinungen bei gutartigen Wucherungen denen eines Chorionepithelioms sehr ähnlich sein können. Nach R. Meyer kann man auf eine benigne Zellinvasion schließen, wenn man bei der Ausräumung Placentarreste findet. Solange Zottenreste gefunden werden, habe der Nachweis von selbst tief in der Muskulatur gelegenen Chorionepithelien keine klinische Bedeutung. Wenn aber nach 3 Wochen des Puerperiums choriale Zellen im Uterus gefunden werden und Placentarresten dabei sicher fehlen, so gewinne der Befund unter allen Umständen eine ernsthafte Bedeutung. In der Praxis ist aber dieses von R. Meyer gegebene Kriterium nicht ohne Bedenken anzuwenden. Wie Veit mit Recht betont, muß eine sehr eingehende Untersuchung vorgenommen werden, wenn man das eventuell negative Resultat als sicher annehmen will. Auch beim Vorhandensein von Zottenresten muß man mit der Annahme einer gutartigen Zellinvasion nicht die Möglichkeit aus dem Auge lassen, daß sich an irgendeiner anderen Stelle ein echtes Chorionepitheliom gebildet hat.

In der Literatur finden wir vielfach Mahnung zur größten Vorsichtigkeit bei der Stellung der Diagnose auf ein Chorionepitheliom. Es könne der Patientin der Uterus ganz umsonst extirpiert werden, wie es auch mehrmals geschah. Andererseits aber giebt es auch Fälle, wo die Diagnose ausschließlich auf Grund von klinischen Symptomen gestellt war, während die mikroskopische Untersuchung des bei Probeabrasion gewonnenen Materials negatives Resultat ergab. Und die trotzdem vorgenommene Operation war recht am Platze (Fälle von Rosthorn (a), Labhardt.)

Da das Chorionepitheliom sich sehr oft aus einer Blasenmolle entwickelt, versuchte man an der Blasenmole Zeichen aufzufinden, auf Grund deren man schließen könnte, ob ein Chorionepitheliom darauf folgen wird oder nicht. Neumann und Schmorl wollten das Vorkommen großer syncytialen Zellen im Zottenstroma als sicheres Zeichen der Bösartigkeit einer Blasenmole ansehen. Doch hat sich die Annahme als unrichtig erwiesen. Einerseits wurden diese Zellelemente im Zottenstroma häufig in den Fällen vermißt, deren Bösartigkeit außer jedem Zweifel war; andererseits aber hat man sie öfters gefunden, obgleich der weitere Verlauf des Falles auf Gutartigkeit der Mole entschieden schließen ließ. Das gleiche Schicksal haben auch alle andere differentialdiagnostische Zeichen der Malignität oder

Benignität einer Blasenmole (tiefes Einwachsen in die Muskulatur, Einbruch in die Gefäße, hochgradige gleichzeitige Wucherung beider Epithelschichten an derselben Zotte u. a. m.) erfahren. Und jetzt stimmen fast ausnahmslos alle Autoren darin überein, daß es vollkommen unmöglich ist, nach dem histologischen Bild einer Blasenmole ihre Malignität mit Sicherheit zu erkennen und auf diese Weise das eventuelle Zustandekommen des Chorionepithelioms vorauszusehen.

Jedenfalls bleibt bis jetzt der Kliniker in vielen Fällen ohne irgendeinen sicheren Anhaltspunkt bei der Diagnosestellung und wird fast vollkommen seiner Erfahrung überlassen.

Malignität und Benignität.

In der ersten Zeit, nachdem das Chorionepitheliom als selbständige Erkrankung bekannt geworden ist, war es als die bösartigste von allen Geschwülsten betrachtet sowohl nach seinem ungemein raschen Verlauf, wie auch nach seiner stark zerstörenden Wirkung auf den Organismus. Apfelstedt sprach sich sogar dahin aus, daß hier jeder operative Eingriff überflüssig sei. Eiermann war der Ansicht, daß die Prognose ohne Radikaloperation absolut infaust gestellt werden soll. Daß die Neubildung in manchen Fällen eine verblüffende Bösartigkeit aufweist, ist wohl richtig. Schlagenhaufer z. B. berichtet über einen Fall, wo die Erkrankung in 32 Tage nach einer normal beendeten Schwangerschaft den Tod herbeigeführt hat. Doch stellte es sich mit der Zeit heraus, daß die Lage bei weitem nicht eine so verzweifelte ist, wie es zuerst schien. Es wurde über einige Fälle berichtet, wo die Heilung nicht nur nach einer unvollständigen, nicht radikalen Operation, sondern sogar ohne jeden operativen Eingriff eingetreten war (Uebersicht einiger solcher Fälle s. bei Hörmann (c)). Bei einer statistischen Zusammenstellung von 188 Fällen konnte Teacher (1903) 34,2% Heilung konstatieren, und bei Berücksichtigung von nur 99 operierten Fällen sogar 63,3%. Es ist schwer zu urteilen, wie Hörmann (c) mit Recht betont, wie groß die Neigung des Chorionepithelioms zur Spontanheilung ist, weil bei der allgemein angenommenen Bösartigkeit der Neubildung die in die klinische Beobachtung gelangenden Fälle nur zufälligerweise (Verweigerung der Patientin, technische Unmöglichkeit u. dergl.) nicht operiert bleiben. Doch steht die Tatsache der Spontanheilung außer jedem Zweifel.

Man versuchte die so auffallenden Unterschiede in dem Verlauf der Erkrankung in verschiedener Weise zu erklären.

Eine Reihe von Autoren wollte, wie es auch bei der Aetiologie der Neubildung der Fall war, die Erklärung in der verschiedenen Widerstandsfähigkeit des mütterlichen Organismus finden (Zagorjansky-Kissel, Butz u. a.). Doch sind bisher alle Versuche, das Wesen dieser Widerstandsfähigkeit näher zu bestimmen erfolglos geblieben. — Andere wollen die Erklärung der verschiedenen Malignität histologisch gleichartiger chorionepithelialer Wucherungen in einer zeitlich differenten „Ausschaltung des Ausgangsmaterials" finden: je frühzeitiger diese Ausschaltung erfolgt, eine um so größere Wucherungsenergie, d. h. eine um so größere klinische Malignität soll den Geschwulstkeimen inne wohnen; dagegen besitze der choriale Ueberzug einer verschleppten fertigen Zotte nur eine geringe Wachstumsenergie (Schlagenhaufer). Wenn die Auffassung auch plausibel zu sein scheint, ist man doch nicht imstande, irgendwelche praktische Schlüsse daraus zu ziehen, da diese Ausschaltung sich unserer Beobachtung vollkommen entzieht.

Nach Veit ist die Wucherung der verschleppten Chorionepithelien als benign anzusehen, solange sie den Zusammenhang mit dem bindegewebigen Stroma noch nicht verloren haben. Ist aber dieser Zusammenhang losgelöst und fahren die Zottenepithelien weiter zu wuchern fort, dann werde der Prozeß schon malign. — Veit will weiter beobachtet haben, daß, wenn einmal in dem großen Kreislauf nach dem Passieren des Lungenfilters eine onkologisch maligne Geschwulst sich gebildet hat, die gewöhnliche Folge davon sei, daß auch diejenigen Teile des Ovulum, welche etwa noch mit kleinen Resten im Uterus sitzen, malign degenerieren. Die Richtigkeit dieser Beobachtung wird aber von Gottschalk bestritten, welcher solche Fälle dadurch erklären zu können glaubt, daß die Geschwulstelemente tief in die Uteruswand hineingewachsen waren und nach einer unvollkommenen Ausräumung weiter zu wuchern fortfahren.

Endlich glauben einige Autoren aus dem verschiedenen Verlauf der Erkrankung auf die Existierung von zwei Formen schließen zu müssen — einer malignen und einer benignen Form. Es ist eine ganze Menge von Ansichten ausgesprochen, wie man die bösartige und gutartige Form erkennen könne. Die gewöhnlichen Zeichen der Malignität einer Neubildung (unbegrenzte Wucherungsfähigkeit, Destruktion der benachbarten Gewebe, Metastasenbildung) können bei dieser eigenartigen Geschwulst, wie es schon Marchand auseinandergesetzt hat, keine Anwendung finden, da die fötalen Gewebe, aus welchen die Geschwulst

zusammengesetzt ist, auch physiologischerweise dieselben Eigenschaften zu Tage bringen. Man mußte also nach anderen Anhaltspunkten suchen.

Das makroskopische Bild giebt keine sicheren Zeichen. Schauta und Schmit wollten das Vorhandensein von Blutgerinnsel um die Scheidengeschwulstknoten herum, als ein günstiges Zeichen deuten, da diese Gerinnsel das Vordringen der chorialen Zellen verhindern oder doch erschweren sollen. Risel bemerkt aber dazu, daß dieser Mantel von Blutgerinnsel oder thrombotischen Massen überhaupt ein häufiges Vorkommen beim Chorionepitheliom ist und daß man ihm die Bedeutung eines günstigen Zeichens nicht beilegen kann. — Velits meint, daß das Bild ausgedehnter Nekrobiose für die Zurückbildung der Geschwulst spricht. Aber Hörmann (d) weist mit Recht daraufhin, daß das makroskopische Bild der Nekrobiose so sehr zum Charakter der chorionepithelialen Neubildung überhaupt gehört, daß es durchaus verfehlt wäre, aus seinem Vorhandensein irgendwelche Schlüsse für die Prognose dieser Erkrankung zu ziehen. — Oliver berichtet über einen Fall, wo sich die Geschwulst vom gewöhnlichen Typus durch ihre auffallende Härte unterschied und sehr langsam gewachsen war. Es ist wohl möglich, daß dieses Zeichen bei der Beurteilung der Bösartigkeit oder Gutartigkeit nicht ohne Bedeutung sein darf. Doch fehlen uns weitere Beobachtungen dieser Art.

Wenig sicheres gewährt uns auch das Mikroskop. — Marchand (b), der die Einteilung der Geschwulstformen in typische und atypische eingeführt hat, hielt beide Formen für annähernd gleich malign und war der Meinung, daß die Form der Geschwulst nur auf die Art der weiteren Verbreitung im Körper nicht ohne Einfluß sein könnte; die typische Form scheint ihm zur Verschleppung größerer zusammenhängender Teile auf dem Blutwege, die atypische Form mehr zu der weit gehenden Infiltration des ganzen Gewebes mit seiner Zerstörung geneigt zu sein. Die Ansicht Marchand's muß auch heute als richtig anerkannt werden, nachdem die Versuche (v. Franqué (d) u. a.), die histologischen Unterschiede beider Formen als Zeichen der Malignität oder Benignität der Neubildung zu verwerten, durch eine ganze Reihe von Beobachtungen (Hörmann (c), Michel (a), Kaufmann (a)) widerlegt worden sind. — Da die Langhans'schen Zellen, wie es schon oben gezeigt war, in der Genese der Geschwulst eine wichtige Rolle zu spielen scheinen, wollten einige Autoren auf die Gutartigkeit der Neubildung schließen, wenn das mikroskopische Bild auf eine herabgesetzte Vitalität (spärliche oder fehlende Mitosen) dieser Zellen hinweist (Velits). Dagegen sprechen

aber die Fälle von Butz und Krebs, wo die Geschwulst ausschließlich aus syncytialen Wucherungen ohne Beteiligung der Langhans'schen Zellen bestand und doch den tödlichen Ausgang herbeigeführt hat, und von Hörmann (c) u. a., wo die Langhans'schen Zellen eine starke Proliferation zeigten und trotzdem völlige Heilung eingetreten ist.

Gottschalk sieht das Zeichen der Malignität in der auffallenden Chromatinanhäufung in den Kernen der synsytialen Wucherungen, in dem rankenartigen Fortwuchern des in seiner Gesamtheit auch in einschichtigen Lagen verdickten syncytialen Balkenwerks. Risel's (a) Beobachtungen bestätigen das aber nicht. — Veit meint, daß man aus dem Vorhandensein von Chorionbindegewebe in Stücken, die bei Blutungen aus dem Uterus entfernt sind, auf eine gutartige Zottenembolie schließen könne. Da aber solcher Befund eine seltene Erscheinung darstellt, kann dieses Zeichen eine geringe praktische Bedeutung haben.

Die Lage ist durch neuere Untersuchungen von Schickele und R. Meyer über sog. benigne Chorionektodermwucherungen und benigne choriale Zellinvasion noch schwieriger geworden. Schickele (c) fand auffällige Aehnlichkeit im Bau zwischen den zweifellos benignen Wucherungen und dem atypischen Chorionepitheliom und mahnt zur größten Vorsichtigkeit bei der Diagnosestellung, da man eine Malignität annehmen könne, wo keine vorliegt. R. Meyer (a, b) ist auf Grund seiner Untersuchungen von kranken (Myom) und gesunden Uteri und von zwei jungen Eiern zu dem Schlusse gekommen, daß die benigne choriale Zellinvasion ein dem Chorionepitheliom sehr ähnliches Bild darbieten kann (tiefes Eindringen in die Muskulatur, Arrodierung von Gefäße usw.), „so daß man nicht nur von morphologischen Uebergangsstufen reden muß, sondern, wie auch bei anderen Tumoren, fließende Uebergänge zur biologischen Malignität annehmen darf."

Man darf auch nicht vergessen, daß der Arzt bei der Entscheidung der Frage, ob er eine bösartige oder gutartige Neubildung vor sich hat, womit die Frage zusammenhängt, ob er sofort operativ eingreifen oder abwarten soll, meistens auf das durch die Curettage gewonnene Material angewiesen ist. Und hier können immer die Bedenken stattfinden, daß der Prozeß an der Oberfläche der Uterushöhle und in der Tiefe der Uterusmuskulatur gleichzeitig in verschiedenen Stadien sich befinden kann und daß man deshalb aus dem bösartigen oder gutartigen Charakter des mikroskopischen Bildes ausgekratzter Stückchen keineswegs auf denselben Charakter des Prozesses in der Tiefe schließen

kann. So bemerkt z. B. Velits zu dem Falle Hörmann's (c), daß bei der Curettage in dem an der Oberfläche wuchernden Chorionepitheliom die Langhans'schen Zellen noch eine lebhafte Proliferation (zahlreiche Mitosen) zeigten, während in der Tiefe der Uterusmuskulatur an dem Geschwulstgewebe bereits regressive Vorgänge einsetzen könnten, weshalb er auch diesen Fall als seiner Ansicht widersprechenden nicht annehmen zu müssen glaubt.

Bei einer solchen Sachlage muß es also nicht wunderbar erscheinen, daß die meisten Untersucher es für vollkommen unmöglich halten, aus dem histologischen Bilde irgendein sicheres Zeichen der Malignität oder Benignität der Geschwulst zu gewinnen. Brenner will überhaupt die Existierung einer benignen Form des Chorionepithelioms nicht erkennen. Das stimmt mit dem Ergebnis von Schöne's Studien über Tumore überhaupt, daß ein und derselbe Tumor sowohl eine Steigerung, wie eine Abschwächung seiner Malignität erfahren kann. Schmauch (a), der das Chorionepitheliom als eine zellulare Infektion ansieht, meint, daß wir niemals imstande sein werden, aus einem extirpierten Vaginalknoten oder Uterus ein bestimmtes Urteil über die eventuelle Malignität uns zu bilden, und daß die klinische Beobachtung allein die Erkenntnis fördern werde, was der Unterschied zwischen benignem und malignem Chorionepitheliom ist.

Doch auch die klinische Beobachtung läßt nicht selten ganz im Stich. Wir haben einerseits z. B. den Fall Hörmann's (c), wo der Prozeß trotz der stürmischen klinischen Erscheinungen (Blutungen, Schüttelfröste usw.) in vollkommene Heilung ausgegangen ist (die Patientin hat nachher eine normale Schwangerschaft durchgemacht); andererseits kann, wie schon erwähnt, das am meisten charakteristische Symptom — Blutungen — fehlen (Butz (b), Krebs u. a.). Auch Krukenberg's Fall lehrt, daß das klinische Bild trügerisch sein kann, daß „trotz Gewichtszunahme um 6 Pf., Anstieg des Hämoglobingehaltes um 5% und Aufhören der Blutungen (nach der Auskratzung und Entfernung der Scheidenmetastase) eine destruirende maligne Geschwulst in Utero sich befinden kann."

Die Metastasen sind, wie schon erwähnt, von keiner Bedeutung bei dieser Neubildung. Doch wenn sie in Teilen bestehen, in die sie nicht direkt hineingelangen können durch den Vorgang der Verschleppung, so glaubt Veit dies als Zeichen der Malignität des Prozesses ansehen zu können. „Malign ist das Chorionepitheliom, wenn außerhalb des Uterus und der paravaginalen Venen, also an einer Stelle, die über die erste Stelle der Verschleppung hinaus

liegt, sich durch neues Wachstum der Chorionepithelien Metastasen bilden" (a, S. 954).

Wir sehen also, daß trotz aller Bemühungen von pathologisch-anatomischer wie klinischer Seite auch heute noch der Satz zu Recht besteht, daß ein absolut sicheres Urteil über die Malignität eines Chorionepithelioms erst nach seinem Verlauf zu geben sei. (Marchand, Risel, Hörmann).

Der Versuch Gräfenberg's, über die Malignität eines Chorionepithelioms nach der mehr oder weniger starken (bzw. Fehlen) proteolytischen Wirkung der verkleinerten Gewebe der Neubildung auf die Serumplatte zu urteilen, steht in der Literatur vorläufig ganz allein. Ob dieser neue Weg uns aus der schwierigen Lage hinauszukommen helfen wird, müssen uns weitere Beobachtungen zeigen.

Prognose und Therapie.

Eine statistische Berechnung der Mortalität der Neubildung ist, wie Hörmann (b) mit Recht bemerkt, wohl nicht viel wert, da bei Aufnahme aller in der Literatur veröffentlichten „Chorionepitheliomen" auch eine nicht kleine Zahl unterkommen wird, die mit Unrecht diese Diagnose führt, und andererseits eine Scheidung der Fälle, deren Rettung nur durch operatives Vorgehen zu erzielen war, von solchen, die etwa auch von selbst ausgeheilt wären, bei der augenblicklichen Sachlage nicht ausführbar ist.

Die Annahme (Cortiguera, Krömer (a), Kelly und Workmann u. a.), daß die nach einer Blasenmole sich entwickelnde Chorionepitheliome im allgemeinen günstiger verlaufen, als die nach einer Schwangerschaft oder nach einem Abortus, wird von v. Franqué (a) bekämpft. Er meint, daß es dabei darauf komme, ob die Diagnose im einzelnen Falle rechtzeitig gestellt werden kann oder nicht; geschehe dies nach einer Blasenmole, bei der man ja allerdings eher von vornherein auf die Möglichkeit einer Geschwulstbildung gefaßt sei und pflichtgemäß auch die Angehörigen darauf aufmerksam machen werde, nicht, so werde das etwa folgende maligne Chorionepitheliom genau so übel verlaufen, als nach Vorausgang einer normalen Geburt.

Wenczel glaubt, daß bei jugendlichen Individuen die Erkrankung einen günstigen Verlauf nehme; es sei möglich, daß die Elemente des Zottenepithels einen widerstandsfähigen jungen Organismus nicht zu schädigen imstande sind, lokalisiert bleiben und mit der Zeit sogar zugrunde gehen können, dagegen einen älteren Organismus, der in seiner Widerstandsfähigkeit geschwächt ist, zum Tode brin-

gen können. Aber Krukenberg warnt aus eigener Erfahrung dagegen, auch bei jugendlichen Individuen die konservative Behandlung zulange aufrecht zu erhalten.

Da es sehr darauf kommt, die Diagnose wie möglich frühzeitig zu stellen, ehe es noch nicht zu starker Anämie und Metastasen gekommen ist, so ist die strenge Ueberwachung der Patientin nach einer Blasenmole als die wichtigste prophylaktische Maßnahme anzusprechen. Wie Corriguera sagt, müssen wir jede Trägerin einer Mole als Kandidatin für die Erkrankung an Chorionepitheliom bebetrachten. Bei verdächtigen Blutungen müssen unbedingt Probecurettage vorgenommen werden mit darauffolgender mikroskopischer Untersuchung.

Ist einmal die Diagnose auf das Chorionepitheliom gestellt. dann muß möglichst radikaler operativer Eingriff Platz nehmen. Darüber sind auch Autoren einig, die an der Möglichkeit von Spontanheilungen destruirender Chorionepitheliome festhalten. Bei der anerkannten Unmöglichkeit eine bösartige Neubildung von der gutartigen mit Sicherheit zu unterscheiden, ist es ratsam „in zweifelhaften Fällen den Prozeß als einen malignen anzusehen und dementsprechend zu handeln, als durch längeres Beobachten den für die Operation günstigen Zeitpunkt zu verlieren" (Polano).

Wenn es bei der Operation festgestellt werden kann, daß in einer im Parametrium verlaufenden kleinen Vene Geschwulstzellen zur Ansiedlung kamen, so ist es, nach Goldberg und Schmorl, als schlechtes Zeichen für die Prognose anzusehen, da man daraus schließen müsse, daß auch in anderen Stellen des Blutstromes (besonders in den Lungen) solche Ansiedlungen stattfanden und sich zu einer metastatischen Geschwulst entwickeln können. Doch absolut infaust sei die Prognose nicht zu stellen, da kleine Metastasen zur Ausheilung kommen können.

Das Vorhandensein von nicht operierbaren Metastasen (z. B. in den Lungen) muß nicht als Kontraindikation gegen Operation angesehen werden, da solche Metastasen, nach der Entfernung des primären Tumors zur Spontanheilung kommen können. (Hörmann (c), Swayne, Goldberg und Schmorl, Krömer (a) u. a.).

Klein meint, daß Fiebererscheinungen bei Chorionepitheliom, in einer Anzahl Fälle wenigstens, septischen Ursprungs, durch zerfallende Knoten bedingt sind und nach der Operation verschwinden; daher sollen sie einen operativen Eingriff nicht kontraindizieren.

Veit und Aulhorn finden es zweckmäßig bei einem ektopischen Chorionepitheliom auch den Uterus mitzuentfernen.

Was die Art der Operation betrifft, so empfiehlt Krömer (c) bei uterinem Sitz der Neubildung die vaginale Totalextirpation, während für alle übrigen, namentlich die fortgeschrittenen Fälle die abdominale Totalextirpation mit Uteruspräparation, Drüsensuche usw. verlangt wird, da das Chorionepitheliom neben der Metastasierung auf dem Blutwege auch lokal kontinuirlich wächst und Lymphbahnen und Beckendrüsen infiltriert. Hitschmann und Christopholetti glauben, daß Laparotomie mit Ausräumung der Lymphdrüsen eine Generalisierung der Erkrankung veranlassen könne, und empfehlen die Laparotomie mit vorhergehender Abklemmung der Gefäße. Döderlein (b) aber bezweifelt, daß die Art der Operation die Metastasierung beschleunigen könnte.

Scheidemandel will bei einer chorionepitheliomatösen Lungenerkrankung eine auffallende Besserung nach einer Arsen- bzw. Atoxylkur gesehen haben. Schmauch (a, b) schreibt der Operation nur die Bedeutung zu, daß wir damit die Frau von den schwächenden Blutungen befreien und dadurch eine spontane Heilung erleichtern, und vertritt die Ansicht, daß Stoffe, die syncytiolytische Eigenschaften besitzen, zur Beförderung dieser Spontanheilung dem mütterlichen Organismus künstlich zugeführt werden müssen. — Doch ist es vorläufig nur ein Problem der, wollen wir hoffen, näheren Zukunft, da wir jetzt noch keine sichere Kenntnisse über solche Syncytiolysine haben.

Chorionepithelioma teratomatosum und chorionepitheliomähnliche Geschwülste.

Nachdem das Chorionepitheliom als selbständige Neubildung sich eine sichere Stellung erobert hat, stellte es sich heraus, daß Gewebselemente, aus denen diese Geschwulst zusammengesetzt wird, auch da vorkommen können, wo ein Zusammenhang der Erkrankung mit einer Schwangerschaft vollkommen ausgeschlossen ist — bei Virgines, senilen Frauen, auch bei Männern. Es entstand die Frage, ob es sich in allen diesen Fällen um vollkommen identische oder nur morphologisch ähnliche Geschwülste handelt.*)

I. Es wurden Befunde beschrieben, wo das chorionepitheliomgleiche Gewebe einen mehr oder weniger stark in den Vordergrund tretenden Bestandteil eines unzweifelhaften, aus Abkömmiingen aller drei Keimblätter zusammen-

*) Im weiteren wird im wesentlichen den Ausführungen Risel's (a) gefolgt.

gesetzten Teratoms bildet. (Am häufigsten im Hoden, selten im Ovarium; von Ritchie ist ein solches Teratom im vorderen Mediastinum beschrieben). In allen diesen Fällen zeigt die Geschwulst den typischen Bau und die Eigenschaften eines Chorionepithelioms in Marchand's Sinne (Zusammensetzung aus zwei Gewebselementen, Durchbruch in die Gefäße, Neigung zur Bildung großer Blutaustritte und ausgedehnter Fibrinausscheidung, Metastasenbildung auf dem Blutwege). Schlagenhaufer, der auch zuerst einen solchen Befund in einem Hodenteratom beschrieben hat, spricht die Neubildungen als vollkommen gleichwertig mit dem Chorionepitheliom des Weibes an und will für beide eine Entstehung aus einer Art teratoiden Materials, aus einem in frühester Zeit ausgeschalteten Keim des sonst zum Aufbau der Fruchthüllen verwandten embryonalen Materials als Regel annehmen. In Uebereinstimmung mit der Ansicht Schlagenhaufer's, hat Hübl folgende Einteilung der Chorionepitheliome ihrer Genese nach vorgeschlagen: 1) Chorionepitheliome, die aus embryonalem Material entstehen, das vom befruchteten Ei herrührt, welches die Kranke zuletzt getragen hat; 2) solche, die aus embryonalem Material hervorgehen, welches aus einem vor längerer Zeit getragenen befruchteten Ei der Erkrankten stammt; 3) solche, die ihre Entstehung embryonalem Material verdanken, welches von dem Ei abgeleitet wird, aus welchem das erkrankte Individuum selbst entstanden ist. Logischerweise läßt Schlagenhaufer die Möglichkeit zu, daß diese hypothetischen, an der Teratombildung beteiligten fötalen Eihüllen auch zu einer blasenmolenartigen Entartung fähig sein sollen. Diesbezügliche Beobachtungen aber sind nicht einwandfrei. — Die Auffassung Schlagenhaufer's hat nicht viele Anhänger erworben. Abgesehen von der Deutung fraglicher Befunde Foulerton's, der die Geschwülste als Zylinderzellkarzinome auffaßt, und Wlassow's, der diese Gewebsformationen als sich aus dem Entoderm bildend ansieht und mit dem Namen „Chorionepitheliom entodermale" belegt, schließt sich die Mehrzahl der Autoren der Ansicht Risel's an, welcher diese chorionepitheliale Gebilde nur als eine besondere Erscheinungsform des zu den verschiedensten Bildungen fähigen Ektoderms des Teratoms darstellt und mit Rücksicht auf ihre völlig verschiedene Genese von dem malignen Chorionepitheliom des Weibes scharf trennt. Nach Veit darf man überhaupt nur von chorionepitheliomartigen Bildungen in Teratomen, aber nicht von Chorionepitheliom in Teratom sprechen. L. Pick hat den Unterschied kurz mit den Worten treffend charakterisiert: die Chorionepithe-

liome und Traubenmolen des Weibes stehen zu ihrem Träger im Verhältnis der Deszendenz, die Chorionepitheliome in Teratomen in dem der Konsauguinität.

II. Es wurden Fälle beschrieben, wo die Geschwulst ausschließlich aus chorionepithelialem Gewebe bestand, ohne daß von anderen Geweben, die als Bestandteile eines Teratoms hätten aufgefaßt werden können, irgendwas nachweisbar wäre (im Hoden, Ovarium, großen Netz, in der Zirbeldrüse). L. Pick hat es für möglich erklärt, daß es sich hier auch um Teratome handele, nur haben die besonders proliferationskräftigen chorionepitheliomatösen Anteile gelegentlich die übrigen Gewebsformen des Teratoms überwuchert und vollkommen erstickt. Man müsse also hier einfach einseitig chorionepitheliomatös entwickelte Teratome sehen. Die Ansicht ist neuerlich auch von Bonney unterstützt. Risel schließt sich dieser Erklärung an, soweit es sich in solchen Fällen um das typische Bild des Chorionepithelioms handelt. Für die Fälle dagegen, wo die Neubildung ein der atypischen Form des Chorionepithelioms ähnliches Bild darbietet, scheint ihm die Annahme mehr für sich zu haben, daß die Geschwulst irgendeine andere maligne Neubildung (Sarkom, Karzinom, Endotheliom) darstellt, deren Bild infolge metaplastischer Vorgänge sich geändert hat. Das Vorkommen solcher metaplastischen Erscheinungen in Geschwülsten wird von vielen Beobachtern bestätigt. Bonnet (b) zieht aus seinen Untersuchungen über Syncytium in der Placenta der Säugetiere und des Menschen den Schluß, daß „Syncytien" im allgemeinen Sinne sehr verschiedenen Ursprung haben und vom mütterlichen oder fötalen Epithel, aber auch von Endothelien oder bindegewebiger Masse herstammen können, daß außerdem dem Syncytium ähnliche Gebilde als Effekt regressiven Vorganges zustande kommen können. Nach Michel (b) können krebsige Gewebe (besonders in Metastasen) infolge symplasmatischer Veränderungen und eigenartiger Beziehungen zum Blutgefäßsystem durchaus die Charaktere eines Chorionepithelioms vortäuschen. In den zwei Fällen Risels (b) haben sich vom Magenkarzinom Metastasen gebildet, die makroskopisch wie auch mikroskopisch einem Chorionepitheliom auffallend ähnlich aussahen. Schmaus beschreibt einen Fall, wo er chorionepitheliomähnliches Geschwulstgewebe im Ovarium und in den Metastasen gefunden hat, und deutet dieselben als Resultat eigenartiger Umwandlung eines Adeno-Karzinoms.

III. L. Pick wollte in die Gruppe der Chorionepitheliome teramatose auch einen Teil von solchen Neubildungen im Eierstock und im Hoden einreihen, welche das Bild

eines Krebses oder eines alveolären Sarkoms präsentieren. Die Langhans'schen Zellen sollen demnach in überraschender Weise neue Eigenschaften erwerben, die von denen in den gewöhnlichen Chorionepitheliomen abweichen, namentlich eine ausgesprochene Tendenz zur alveolären Gruppierung zu Tage bringen. L. Pick hat für solche Neubildungen auch den Namen „Epithelioma chorioektodermale" vorgeschlagen. Solche ungewöhnliche Wucherungen der Langhans'schen Zellen können nicht nur einen Teil des aus verschiedenen Elementen aufgebauten Teratoms darstellen, sondern auch einen einzigen Bestandteil des hypothetischen Teratoms bilden. Dieser Versuch L. Pick's ist aber mannigfachem Widerspruch begegnet. Michel (c) hat sich dahin geäußert, daß dieses Prinzip uns schließlich zu einer Vereinfachung der Geschwulstlehre führen könne, etwa in dem Sinne, daß alle Geschwülste entweder völlig entwickelte Teratome oder nur Teile von solchen vorstellen. Ebenso ablehnend gegenüber der Pick'schen Hypothese halten sich und andere Autoren (Risel, Schmaus, R. Meyer (f), v. Hansemann u. a.).

Die oben erwähnten Beobachtungen von chorionepitheliomähnlichen Umwandlungen in einigen malignen Geschwülsten geben einigen Autoren Veranlassung die Spezifität der chorionepitheliomartigen Wucherungen in allen Neubildungen, die mit einer Gravidität bestimmt nicht zusammenhängen, also auch in Teratomen, zu bezweifeln (Sternberg (b), Rosthorn (b), Wenczel u. a.).

Wir gehen jetzt zur Beschreibung der zwei Fälle über, welche in letzter Zeit in der I. Münchener Frauenklinik vorkamen.

1. Fall.

Die Patientin, Schmiedensgattin M. F., 29 Jahre alt, verheiratet seit 3 Jahren, kam 9. Febr. 1910 in die Klinik wegen heftigen Schmerzen im Leib. Aus der Anamnese wurde folgendes festgestellt. — Außer Influenza hatte die Patientin früher keine Krankheiten gehabt. Die ersten Menses kamen im 14. Lebensjahre und seither wiederholten sich regelmäßig alle 4 Wochen ohne durch irgendwas von der Norm abzuweichen. Die erste Schwangerschaft kam am 13. Aug. 1908 zum normalen Ende. Das Kind lebt. Im Januar 1909 hat ein Abortus von ungefähr 2 Monaten stattgefunden. Am 4. Dez. 1909 eine normale Spontangeburt. Das Kind ist am 2. Tage (an Ikterus?) gestorben. Nach dieser Entbindung war die Frau von starken er-

schöpfenden Blutungen und Schmerzen befallen. Dr. Fränkel, an den sie sich wandte, hat eine Retention von Placentarresten vermutet und eine Auskratzung vorgenommen (24. Dez. 1909). Die ausgekratzten Bröckelchen stellten nichts besonderes dar. Nach der Auskratzung haben die Blutungen vollkommen aufgehört, doch ließen die Schmerzen im Unterleib nicht nach. Und wegen dieser andauernden Schmerzen kam die Frau in die Klinik. Bei der Untersuchung wurde der Uterus in toto vergrößert gefunden; beiderseitige Adnexen zeigten eine starke Druckempfindlichkeit und Verdickung. Man hat die Diagnose auf das Chorionepithelioma malignum gestellt und am 14. Febr. wurde die Operation vorgenommen. Jn dem Operationsprotokoll finden wir folgende Notierungen:

Pfannenstiel. Es präsentiert sich der beinahe zweifaustgroße Uterus. Die Ovarien sind beiderseits in fast kindskopfgroße Cysten verwandelt. An der rechten Kante des Uterus ist ein blaugefärbter hühnereigroßer Höcker, über dem das Peritoneum durchbrochen ist. Es kommen hier placentarähnliche Gewebsbröckel zum Vorschein. Typische Totalextirpation unter Mitnahme beider Adnexen. Absetzen unterhalb der Portio. Schluß der Scheide; Peritonisierung. Beim Abtasten der Gallenblase fühlt man diese stark vergrößert, mit zahlreichen Steinen gefüllt. Schräger Schnitt durch die Haut, parallel zum Rippenbogen, ca. 12 cm lang. Subperitoneale Ausschälung der Gallenblase, die ohne Eröffnung gelingt. Unterbindung des Stieles mit Cätgut. Peritonisierung des Strumpfes. Schluß der Bauchhöhle.

Der Heilungsverlauf nach der Operation war ein günstiger und die Patientin wurde am 1. März entlassen. In der ersten Zeit nach der Entlassung fühlte sich die Frau ganz wohl. Nach etwa $1^1/_2$ Monaten aber war sie vom starken Erbrechen befallen. Die minimalen Quantitäten der Nahrung führten zum Erbrechen. Die Frau war sehr schwach geworden und mußte das Bett hüten. Dr. Heigl, der sie zweimal in dieser Zeit besuchte, fand in der Scheide an der vorderen Wand zwei Knoten. Er hat der Frau den Rat gegeben, sich an die Klinik zu wenden. Doch hat sich die Frau bald nachher aus München gezogen und ihr weiteres Schicksal ist unbekannt.

Makroskopiszher Befund. Der in 4 % Formalin konservierte Uterus ist mitsamt Cervix 10,5 lang, wovon 4 cm auf die Cervix kommen. Die Breite 10,5 cm, die Dicke 8,5 cm. Das Orificium externum ist offen, etwa 2 cm breit, das Orificium internum geschlossen. Die vordere Fläche ist glatt, blaß, mit einigen weißen glatten hirsen- bis erbsengroßen Erhebungen. Die hintere Wand ist

von der Geschwulst vollkommen durchgewachsen. Es ragt hier eine etwa kindsfaustgroße hämorrhagische Masse hervor. Der Uterus und die Cervix sind in der Frontalebene durchgeschnitten. Die Wanddicke des Uterus und der Cervix beträgt etwa 2 cm, nur am Fundus hat die Dicke stark abgenommen und mißt etwa $^1/_2$ cm. Das Cavum Uteri ist von dem Tumor vollkommen ausgefüllt, welcher hier eine kugelige Form, etwa 6 cm im Durchmesser, hat. Der Tumor geht von der linken Tubenecke und vom Fundus aus. Hier ist er in die Uteruswand hineingewachsen, während er an den übrigen Stellen von der letzteren leicht abtrennbar ist. Die Konsinsenz des Tumors ist ziemlich weich, die Farbe braunlich. Die Schnittfläche des Tumors ist uneben, mit zahlreichen Einrissen und Vertiefungen. Der größte Teil des Tumors hat hämorrhagisches Aussehen, nur eine $^1/_2$ bis 2 breite Strecke entlang der rechten Uteruswand und Cervixmündung sieht sehr blaß aus.

Mikroskopischer Befünd. Die Stückchen wurden aus der Wand des Corpus und des Fundus genommen, in Formalin-Alkohol fixiert, in Paraffin eingebettet. Die Schnitte sind teils mit Hämatoxilin-Eosin, teils nach van Gieson gefärbt. Unter dem Mikroskop zeigen die beiden aus dem Fundus und aus der Seitenwand des Uterus ausgeschnittenen Stückchen im allgemeinen denselben Bau. Der Tumorherd liegt tief in der Uterusmuskulatur und erreicht an vielen Stellen fast bis zum peritonealen Ueberzug, so daß er nur durch einen schmalen Saum der hyalin degenerierten Muskulatur von dem letzteren getrennt wird. Von der Schleimhaut des Uterus ist nichts zu sehen. Die Uterusmuskulatur erscheint teils normal erhalten, größtenteils aber hyalin degeneriert. Wenn an der Grenze zwischen dem Muskelgewebe und den Geschwulstelementen sich Gefäße finden, so kann man sehr oft deutlich sehen, wie die Tumorzellen in die Gefäßwand sich einfressen und dieselbe zerstören. Fast alle Gefäße sind erweitert und viele obliteriert. Das Gefäßendothel ist stellenweise gequollen und erscheint deshalb höher als normal. Die Tumormasse wird aus zwei meist gut zu unterscheidenden Zellformen zusammengesetzt und sieht alveolär gebaut aus. Das Innere der Alveolen ist durch große rundliche Zellen eingenommen, die dicht nebeneinander liegen und deutliche Zellgrenzen haben. Die Kerne dieser Zellen sind groß, bläschenförmig und haben ein reichliches Kerngerüst. Man kann bald ein bald mehrere Kernkörperchen in ihnen sehen. An manchen Stellen kommen die Zellen auch isoliert in dem umliegenden Gewebe vor. Die Anhäufungen dieser Zellen, in denen Langhans'sche Zellen leicht zu erkennen sind, werden überall durch-

setzt und stellenweise umsäumt durch Bänder anderer Zellart. Hier sehen wir nämlich ein Protoplasma, in welchem viele sehr große, intensiv dunkle Kerne liegen. Das ist also das Syncytium. An manchen Stellen scheinen die beiden Zellarten in umgekehrter Anordnung vorzukommen: die Hauptmasse der Alveole wird vom Syncytium gebildet und inzwischen liegen Anhäufungen von Langhans'schen Zellen. Stellenweise finden wir in der Muskulatur auch isolierte Klumpen oder einzelne Zellen des Syncytiums. Das Protoplasma des Syncytiums ist von vielen Vacuolen verschiedener Größe durchsetzt, welche ihm an vielen Stellen ein schaumartiges Aussehen verleihen. Die Kerne des Syncytiums sind bald rund, bald oval oder spindelförmig und viel größer, als die der Langhans'schen Zellen. In der Geschwulstmasse sind zahlreiche Spalten vorhanden, die teils ganz leer, teils durch Blutcoagula ausgefüllt sind. Hie und da auf dem Gesichtsfelde sind größere und kleinere Hämorrhagien zu sehen, die teils in den Tumoralveolen teils in der Muskulatur liegen. In den größeren Hämorrhagien finden wir degenerierte Tumorzellen und Fibrin. Es ist noch zu erwähnen, daß in der Umgebung einiger Gefäße sich Leukocyten finden, aber eine starke Entzündung ist nirgends zu konstatieren. Je weiter von der Muskulatur entfernt, desto weniger sind die Geschwulstelemente erhalten. Das Gesichtsfeld zeigt hauptsächlich ganz degenerierte Blutgerinnsel und ebenso degenerierte und deshalb nur schwer erkennbare Tumorzellen.

In diesem Falle haben wir also ein typisches Chorionepitheliom vor uns.

2. Fall.

Die Patientin ist 26 Jahre alt. Früher war sie immer gesund. Die erste Periode kam im 18. Lebensjahre. Die Regeln kamen jede 3 Wochen zurück und dauerten bis 10—11 Tage. Im Jahre 1905 hat eine normale Geburt stattgefunden, das Kind lebt. Im Jahre 1907 ist ein Abortus, etwa von 2—3 Monaten, abgegangen. 12. März 1909 eine normale Geburt, das Kind lebt. Im September 1909 wurde eine Blasenmole ausgeräumt. Seit dieser Blasenmolenschwangerschaft wurde die Patientin von fortwährenden starken Blutungen befallen, weshalb sie auch in die Klinik kam. Hier hat man das Chorionepitheliom vermutet. Es wurde Probeabrasio vorgenommen und die mikroskopische Untersuchung des dadurch gewonnenen Materials schien die Diagnose auf ein beginnendes Chorionepitheliom nicht, wenigstens nicht sicher zu bestätigen.

Unter dem Mikroskop zeigte sich folgendes. Die Drüsen in der Uterusschleimhaut erscheinen hypertrophiert, stellenweise hyperplasiert, mit normalem Stroma. Viel Blut, teils noch erhalten, teils hyalin degeneriert. Hie und da sind in Gruppen oder isoliert choriale Riesenzellen zu sehen. An einer Stelle sieht man eine Insel von hyalin degeneriertem Gewebe mit chorialen Riesenzellen durchsetzt und mit Leukocyten infiltriert. An verschiedenen Stellen finden sich gequollene in Längs- und Querschnitten getroffene Zotten. Ein Teil der Zotten hat keinen epithelialen Ueberzug, andere sind mit niedrigen Zellen ohne Grenzen und mit dunklen Kernen bekleidet. Es sind auch Zotten zu sehen, deren Epithelialüberzug stark gewuchert ist. In diesem gewucherten Epithelialüberzug finden sich rundliche Lücken, wo Fettkörperchen wahrscheinlich eingelagert waren. Endlich kann man an einigen Stellen Zellenanhäufungen finden, welche aus zwei Zellarten bestehen. Es sind erstens vielkernige mit Vacuolen durchsetzte Protoplasmamassen. Die Kerne sind groß, dunkel gefärbt, das Plasma färbt sich intensiv mit Eosin. Andererseits finden sich Zellgruppen mit blasigen Kernen, die feines Chromatinnetz enthalten. Das Plasma dieser Zellen färbt sich nur schwach. Die Zellgrenzen sind deutlich zu sehen. In den ersten sind die syncytialen, in den zweiten die Zellen der Langhans'schen Schicht leicht zu erkennen. Auch Zellgruppen, die ausschließlich aus den Langhans'schen Zellen oder aus dem Syncytium bestehen, sind vorhanden. Ein Hineinwachsen der wuchernden Zellen in die Tiefe des Uterusgewebes war nicht wahrzunehmen.

Die Annahme einer einfachen Wucherung der zurückgebliebenen Chorionzottenresten schien in diesem Falle mehr für sich zu haben als die Annahme eines beginnenden Chorionepithelioms. Doch angesichts der klinischen Symptome und der vorgegangenen Blasenmole hat man sich zu der Operation entschlossen. Die Patientin aber ließ sich nicht zu der Operation bereden und wurde (am 16. Dez. 1909) entlassen.

Die Frau wurde im Juni 1910 gesehen. Nach der Auskratzung erholte sie sich vollkommen. Bis zur angegebenen Frist fühlte sie sich ganz gut und hatte keine Beschwerden. Interessant ist die Tatsache, daß die Regeln nach der Entlassung aus der Klinik jede 4 Wochen (nicht jede 3 Wochen, wie früher), zurückkommen und etwa 5 Tage (früher 10 bis 11 Tage) dauern.

Dieser Fall zeigt uns noch einmal mit größter Deutlichkeit, wie ungenügend unsere Kenntnisse über das Chorionepitheliom bis zur Zeit sind. Die Unmöglichkeit eine

maligne Form der Erkrankung mit Sicherheit zu bestimmen versetzt den Arzt sehr oft in eine äußerst peinliche Lage. Einerseits lassen für ihn die Fälle, wie der eben beschriebene, immer noch die Hoffnung bestehen, durch eine konservative Behandlung der Patientin eine sie verstümmelnde Operation zu ersparen, andererseits ergiebt sich die Gefahr, daß durch den Aufschub der Operation die Erkrankung Zeit gewinnt so weit fortzuschreiten, daß der operative Eingriff schon verspätet erscheint.

Zum Schlusse spreche ich Herrn Prof. Dr. Döderlein für die freundliche Ueberweisung der Fälle und Uebernahme des Referates, sowie Herrn Priv.-Doz. Dr. Hörmann für die liebenswürdige Unterstützung bei der Arbeit und Herren Dr. Fränkel und Dr. Heigl für die Mitteilung einiger Details zur Ergänzung der Krankheitsgeschichte des 1. Falles meinen besten Dank aus.

Literaturverzeichnis:

Albert: Zit. nach Spiegelberg.

Albrecht H.: Ueber Chorionepitheliome und verwandte Geschwülste. — Verh. der deutschen pathol. Ges. 12 Tagung. Ref. Zentralblatt für Gynäkologie, 1909, S. 262.

Apfelstedt: Zit. nach Hörmann (c).

Askanazy: Zit. nach Lubarsch.

Assmuth Chr.: Ueber primäres Chorionepithelioma des Ovariums. Dissert., 1908.

Aulhorn E.: Ein Fall von malignem Chorionepitheliom. Alte und neue Gynäkologie. Festschrift für F. von Winckel, 1907. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1907, S. 1601.

Bauer A.: a) Ueber Malignität der Blasenmole. — Dissert. 1905.
b) Chorionepithelioma malignum nach Blasenmole und nach Abortus. — Deutsche mediz. Wochenschrift, 1907, Nr. 38.

Bauer R.: Chorionepitheliom. — Verh. der geb.-gyn. Ges. in Wien. Sitz. v. 18. Dez. 1906. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1907, S. 605.

Baumgart: Zit. nach Assmuth.

Berlin M.: Ueber Veränderungen in retinierten Placenten. — Beiträge zur Geb. u. Gyn., Bd. XI, 1907, S. 357.

Bonnet: a) Zit. nach Straus-Goitein.
b) Zit. nach Schmaus.

Bonney V.: On chorionepithelioma of congenital origin. — Transact. of the pathol. soc. of London. Vol. LVIII. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 968.

Boxer: Ein Fall von Chorionepithelioma malignum. — Verh. der geb.-gyn. Ges. in Wien. Sitz v. 11/VI. 07. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 466.

Brenner M.: Ein Fall von beginnendem Chorionepithelioma malignum mit frischer kleiner Metastase in der Scheide. — Monatsschrift f. Geb. u. Gyn. Bd. XXVII.

Bryce Th., Teacher J., Munro Kerr J.: Contributions to the Study of the early development and imbedding of the human ovum. 1908. — Ref. a) Zeitschrift f. Geb. u. Gyn. Bd. LXIV, 1909. b) Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 1510. c) Monatschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XXX, 1909, S. 248.

Busse: Zit. nach Spiegelberg.

Butz: a) Zit. nach Klinge
b) Zit. nach Risel (a).

Cortiguera J.: Molen und Chorionepitheliom. — Ann. de gyn. et d' obstétr. 1906. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 967.

Cova Ercole: Ueber ein menschliches Ei der zweiten Woche. — Archiv f. Gyn. Bd. LXXXIII.

Czyzewicz und Novicki.: Zit. nach Herzheimer und Reinke: Allgemeines zur Geschwulstlehre, S. 552. — Ergebn. der allgem. Pathologie und pathol. Anatomie, herausg. von Lubarsch und Ostertag, XIII/2, 1909.

Daels F.: Zur Histologie der Blasenmole. — Archiv f. Gyn. Bd. LXXXVI.

Döderlein: a) Demonstration eines Chorionepithelioms. — Verh. der Münchener gyn. Ges. Sitz. v. 24./X. 07. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 370.
b) Diskussion zum Vortrag Hitschmann undChristofoletti.

Doran A.: Ein Fall von Chorionepitheliom des Uterus. — Verh. der geb. Ges. in London. Sitz v. 7./I. 07. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 267.

Eiermann: Zit. nach Hörmann (c).

Fairbairn J.: Ueber ein primäres Chorionepitheliom des Ovariums. — Royal soc. of medicine. Sitz. v. 10./VI. 09. — Ref. Berliner klinische Wochenschrift, 1909, S. 1747.

Fischer B.: Chorionepitheliom der Dura mater und der Lunge ohne Primärtumor im Uterus. — Verh. des ärztl. Vereins in Frankfurt a. M. Sitz v. 15./II. 09. — Ref. Münchener mediz. Wochenschr. 1909, S. 1044.

v. Franqué: a) Chorionepithelioma malignum. — Verh. der Mittelrheinischen Ges. f. Geb. und Gyn. Sitz. v. 13./III. 09. — Ref. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XXX, 1909, S. 122.
b) Zit. nach Klinge.
c) Zit. nach Straus-Goitein.
d) Zit. nach Risel (a).

Freund H. R.: Zur Toxikologie der Placenta. — Verh. des XII. Gynäkologenkongreß in Dresden. Sitz. v. 23./V. 07. Ref. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XXV, 1907, S. 907.

Freund H. W.: Zit. nach Aßmuth.

Fuchs A.: Zwei Fälle von Chorionepithelioma malignum. — Verh. der gyn. Ges. in Breslau. Sitz. v. 30./III. 09. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1909, S. 1270.

Garkisch A.: a) Ueber ein intraligamentär entwickeltes Chorionepitheliom. — Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. LX, 1907, S. 115.

b) Ueber Chorionepithelioma malignum. — Prager mediz. Wochenschr., 1906, Nr. 42.

Goldberg und Schmorl: Ueber Chorionepitheliom. — 323. Sitz. der gyn. Ges. zu Dresden. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1910, Nr. 4.

Gottschalk: Diskussion zum Vortrag Veit's (b).

Gottschall P.: Ein Fall destruirender Blasenmole mit Uebergang in Syncytioma malignum. — Dissert. 1901.

Gräfenberg E.: Beiträge zur Physiologie der Eieinbettung. — Zeitschr. f. Gb. u. Gyn. Bd. LXV, H. 1, 1909.

Haaland M.: Beobachtungen über natürliche Geschwulstresistenz bei Mäusen. — Berliner klinische Wochenschr. 1907, S. 713.

Haultain: Zit. nach Spiegelberg.

Henke: Beginnendes Chorionepitheliom. — Verh. der Norddeutschen Ges. f. Gyn. Sitz. v. 27./II. 09. — Ref. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XXIX, 1909, S. 656.

Hitschmann F. und Adler L.: Die Lehre von der Endometritis. — Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. LX, 1907, S. 63.

Hitschmann und Christofoletti: Zur Pathologie und Therapie des malignen Chorionepitheliom. 80. Vers. deutscher Naturforscher und Aerzte in Salzburg. — Ref. a) Zentralbl. f. Gyn. 1909, S. 1455; b) Gynäkologische Rundschau 1909, S. 796; c) Berliner klinische Wochenschr., 1909, S. 1869.

Hoeven van der. — Zit. nach Klinge.

Hörmann K. a) Ruptur eines Chorionepithelioms mit schwerer intraperitonealer Blutung. — Beiträge zur Geb. u. Gyn. Bd. VIII, 1904, S. 404.

b) Das Chorionepitheliom. — Monatschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XXIX, 1909, S. 198.

c) Zur Frage der Bösartigkeit und über Spontanheilungen von Chorionepitheliomen. — Beitr. z. Geb. u. Gyn. Bd. VIII, 1904, S. 418.

d) Gibt es histologische Indizien für das Chorionepithelioma „benignum"? — Zit. nach Risel (a).

Hornstein.: Ein Fall von Chorionepitheliom. — Verh. der Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Cöln. Sitz. v. 6/XI. 07. Ref. Monatschr. f. Geb. u. Gyn. 1908, S. 470.

Huguenin B.: Ueber die Genese der Fibringerinnerungen und Infarktbildungen der menschlichen Placenta. — Beitr. z. Geb. u. Gyn. Bd. XIII, 1908—09, S. 339.

Jung Ph.: Beiträge zur frühesten Eieinbettung beim menschlichen Weibe. Berlin, 1908. — Ref. a) Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. LXIV, 1909; b) Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 1346; c) Monatschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XXVIII, S. 493.

Kastschenko.: Zit. nach Panföder.

Kaufmann: a) Chorionepitheliom des Uterus mit Scheidenmetastasen. — Verh. der Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin. Sitz. v. 22./XI. 07. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 638.

b) Zur destruirenden Blasenmole. — Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. LX, 1907, S. 136.

Kelly J. und Workmann C.: Ein Fall von Chorionepitheliom. — Glasgow med. journ., 1906. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 967.

Kermauer: Zit. nach J. Hermann: Untersuchungen über die Veränderungen der Decidua basalis. — Beitr. z. Geb. u. Gyn. Bd. X, 1906, S. 395.

Klebs: Zit. nach A. Pick.

Klein K. K.: Zur Frage über die Behandlung des Chorionepithelioms. Journ. f. Geb. u. Gyn., 1909 (russisch). — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1910, Nr. 4.

Klinge H.: Ueber das Chorionepitheliom nebst Mitteilung eines neuen Falles. — Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XXV, 1907, S. 339.

Kossmann: Zit. nach Panföder.

Krömer: a) Klinische Beobachtungen über Aetiologie und Therapie des Chorionepithelioms. — Deutsche mediz. Wochenschr. 1907. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 996.

b) Diskussion zum Vortrag Veit's (b), S. 370.

c) Zit. nach Hörmann (b).

Krösing E.: Das Chorionepitheliom mit langer Latenzzeit. — Archiv f. Gyn. Bd. LXXXVIII, 1909, S. 469.

Krukenberg: Präparate einer destruirenden Blasenmole mit Chorionepithelioma malignum. — Verh. der Norddeutschen Ges. f. Gyn. Sitz. v. 8./V. 08. — Ref. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XXX, 1909, S. 641.

Kuntzsch: Demonstration einer 210 Tage retinierten Placenta. — Ref. a) Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 1452; b) Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. LXII, 1908, S. 625.

Kworostansky: a) Zit. nach Klinge.
b) „ „ Straus-Goitein.
c) „ „ Aßmuth.

Labhardt A.: Operative Dauerheilung eines Chorionepithelioms mit Metastase. — Zentralbl. f. Gyn. 1909, S. 805.

Leopold: Zit. nach Panföder.

Lichtenstein: Ein Fall von Chorionepitheliom. — Verh. der gyn. Ges. zu Dresden. — 303. Sitz. am 21./III. 07. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 261.

Lubarsch: Allgemeine Biologie und Pathologie. — Jahreskurse für ärztliche Fortbildung. 1910, Nr. 1.

Marchand: a) Ueber die sog. decidualen Geschwülste im Anschluß an eine normale Geburt, Abort, Blasenmole und extrauterine Schwangerschaft. —Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. I, 1895, S. 419.

b) Ueber das maligne Chorionepitheliom nebst Mitteilung von 2 neuen Fällen. — Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XXXIX, 1898, S. 173.

c) Beobachtungen an jungen menschlichen Eiern. — Zit. nach Risel (a).

d) On malignant chorionepithelioma. 1903. Zit. nach Risel (a). 1

Massabuau: Le cancer epithélial primitiv de l'ovaire. Dissert 1906. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1907, S. 612.

Meyer H.: Zit. nach A. Pick.

Meyer R.: a) Zur Kenntnis der benignen chorioepithelialen Zellinvasion in die Wand des Uterus und der Tuben. — Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. LVIII, 1906, S. 98.

b) Ueber benigne Chorionepithelinvasion in die Schleimhaut und Muskulatur normaler Uteri. — Ber-Bd. LXIV, 1909.
liner klinische Wochenschr., 1909, S. 1162.

c) Diskussion zum Vortrag (a).

d) Ref. über Jung und Bryce. — Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.

e) Diskussion zum Vortrag Veit's (b).

f) Zit. nach Risel (a).

Michaelis H.: Zur normalen Anatomie der Chorionzotten. — Beitr. z. Geb. u. Gyn. Bd. VIII, 1904, S. 44.

Michel Fr. a) Ein Beitrag zur Klinik des Chorionepithelioms. — Zentralbl. f. Gyn. 1909, S. 1057.

b) Ein Karzinom des Eierstockes mit chorionepitheliomartigen Bildungen. — Zentralbl. f. Gyn. 1905, S. 422.

c) Zit. nach Risel (a).

Neugebauer: Aus den gyn. Sitzungen der Warschauer ärztl. Ges. Sitz. v. 26./VI. 08. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1909, S. 1645.

Oberndorfer: Verh. der Münchener gyn. Ges. Sitz. v. 21./VI. 06. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1907, S. 484.

Oliver J.: Zwei interessante Neubildungen des Uterus. — Edinb. med. Journal, 1907. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 1359.

Panföder J.: Beitrag zur Casuistik des Chorionepithelioma malignum. — Dissert., 1902.

Peters: a) Ueber das früheste bisher bekannte menschliche Placentationsstadium und über die Einbettung des menschlichen Eies. 1897. — Zit. nach Panföder.

b) Die menschliche Einidation und Placentation. — Aus der gyn. Sektion des XVI. internat. med. Kongresses in Budapest. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1909, S. 1393.

Pick A.: Drei Fälle von malignen Tumoren des Chorionepithels. — Dissert., 1897.

Poorten: Chorionepitheliom der Vagina. — Verh. der Ges. praktischer Aerzte zu Riga. Sitz. v. 19./XI. 08. — Ref. St. Petersburger med. Wochenschr., 1909, S. 42.

Poten: Photographische Aufnahmen von Chorionzotten. Verh. der Norddeutschen Ges. f. Gyn. Sitz. v. 8./V. 08. — Ref. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn., Bd. XXX, 1909, S. 652.

Rauscher: Demonstration eines jungen menschlichen Eies in Situ. — Verh. des XII. deutschen Gynäkologenkongresses zu Dresden. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1907, S. 794.

Risel W.: a) Chorionepithelioma, chorionepitheliomartige Wucherungen in Teratomen und chorionepitheliomähnliche Geschwülste. — Ergebn. der allgem. Pathol. und patol. Anatomie, herausg. v. Lubarsch u. Ostertag, XI./2, 1907.

b) Zur Frage der chorionepitheliomähnlichenGeschwülste (zwei Fälle von Magenkarzinom mit chorionepitheliomähnlichen Metastasen). — Beitr. zur pathol. Anatomie und allgem. Pathologie. 1907. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 996.

c) Ein Fall von sog. primären (ektopischen) Chorionepitheliom der Scheide, Leber und Lunge nach Blasenmole ohne Geschwulstbildung im Uterus und den Tuben. — Verh. der Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Leipzig. Sitz. v. 18./II. 07. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1907, S. 671.

d) Ueber das maligne Chorionepitheliom und die analogen Wucherungen in Hodenteratomen. 1903. — Zit. nach Spiegelberg.

Rossi Doria: Zit. nach Klinge.

Rössle R.: Fortschritte der Cytotoxinforschung. —Erg. usw. von Lubarsch u. Ostertag XIII/2 1909. (Beziehungen der Geschwulstlehre zu den Cytotoxinen, S. 235).

Rosthorn: a) Demonstration eines Präparates von destruirender Blasenmole mit Umwandlung in ein Chorionepitheliom. — Verh. der geb.-gyn. Ges. in Wien. Sitz. v. 12./I. 09. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1909, S. 998.

b) Zit. nach Klinge.

Ruge C. a) Diskussion zum Vortrag R. Meyer's (a)

b) Diskussion zum Vortrag Kaufmann's (b)

Sandsby und Lie: Chorionepithelioma malignum. — Medicinsk Revue (Bergen). 1907. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1909, S. 648.

Sänger: a) Zwei außergewöhnliche Fälle von Abortus. — Verh. der Ges. f. Geb. zu Leipzig. 370. Sitz. am 16./VII. 1888. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1889, S. 132

b) Zit. nach Veit (a).

Scheidemandel: Zit. nach Hörmann (b).

Schickele G.: a) Die Chorionektodermwucherungen der menschlichen Placenta, ihre Beziehung zu der Entstehung der Cysten und Fibrinknoten der Placenta. — Beitr. z. Geb. u. Gyn. Bd. X, 1906, S. 63.

b) Studien zur Pathologie der menschlichen Placenta II. Teil: Mit einem Anhang: Die Schicksale retinierter abgestorbener Eier. — Beitr. z. Geb. u. Gyn. Bd. XII, 1908, S. 19.

c) Studien usw. III. Teil: Die retinierten Eireste und die sog. Placentarpolypen. — Ibid., Bd. XIII, 1908—09, S. 198.

d) Studien usw. IV. Teil: Zur Frage des habituellen Fruchttodes. — Jbid., Bd. XIII, 1908—09, S. 222.

e) Fötale Ektodermwucherungen in die Muskularis uteri. — Ibid., Bd. XV, 1910, S. 293.

Schmauch: a) Die histologische und klinische Bedeutung des malignen Chorionepitheliom. Bemerkungen über Spontanheilung usw. — Surgery gynecology and obstetrics, Bd. V. — Ref. a) Zentralbl. f. Gyn. 1909, S. 579; b) Monatschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XXVIII, 1908, S. 326.

b) Zit. nach Straus-Goitein.

Schmaus H.: Ueber einen Ovarialtumor mit chorionepitheliomartigen Metastasen in Peritoneum. — Beitr. zur Geb. u. Gyn. Bd. X, 1906, S. 217.

Schöne: Ueber einige neuere Fragestellungen in der Geschwulstlehre. — Mediz. Klinik, 1908, S. 525.

Schülein: Diskussion zum Vortrag Kuntzsch.

Schweizer: Ein Fall von Blasenmole mit beginnendem Chorionepithelioma malignum. — Verh. der Ges. f. Geb. u. Gyn. in Leipzig. 571. Sitz. am 25./I. 09. Ref. Zentralbl. f. Syn. 1909, S. 820.

Spiegelberg E.: Ein Fall von Chorionepithelioma malignum. — Dissert. 1905.

Ssadowsky: Der Parasitismus als biologische Erscheinung bei der Fruchtentwicklung. — Journal f. Geb. u. Gyn. (russisch) 1907. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 411.

Stein C.: Ueber einen Fall von Chorionepithelioma malignum. — Dissert. 1906.

Sternberg: a) Chorionepithelioma colli uteri mit deciduialer Umwandlung der Uterusschleimhaut. — Verh. der geb.-gyn. Ges. in Wien, Sitz v. 19./III. 07. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1907, S. 1511.

b) Zit. nach Schmaus.

Straus-Goitein R.: Ein Fall von Chorionepitheliom. — Dissert. 1907.

Swayne W.: Chorionepitheliom. — 75. Jahresvers. der Britisch. med. assotiation. — Britisch med. journ. 1907. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 1254.

Trillat und Violet: Beitrag zum Studium des Deciduoma malignum. — L'obstétrique, 1907. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1907, S. 1037.

Ulesco-Stroganowa: Zit. nach Michaelis.

Veit: a) Handbuch der Gynäkologie. Bd. III, Teil 2, S. 885. — 1908.

b) Ueber das maligne Chorionepitheliom. — Verh. der Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin. Sitz. v. 24./I. 08. — Ref. a) Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 953; b) Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. LXII, 1908, S. 348.

Vineberg: Zwei Fälle von Chorionepithelioma malignum. — Mount Sinai Hospit. reparts. Vol. V. — Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1909, S. 647.

Wallart J.: Chemische Untersuchungen über den Luteingehalt des gelben Körpers während der Gravidität. — Beitr. z. Geb. u. Gyn. Bd. XIV, 1909, S. 148.

Walthard M.: Zur Aetiologie der Chorionepitheliome ohne Primärtumor im Uterus. — Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. B. LIX, 1907, S. 443.

Wenczel Th.: Ueber das Chorionepitheliom im Anschluß an einen interessanten Fall. — Zentralbl. f. Gyn. 1908, S. 211 u. 1675.

Zweifel: Diskussion zum Vortrag Schweizer's.

Die hier nicht angeführten Autoren sind nach Risel (a) zitiert.

Lebenslauf.

Verfasser vorstehender Arbeit, Nikolaus Trofimoff, griechisch-katholischer Konfession, wurde am 4. Januar 1880 als Sohn des verabschiedeten Unteroffiziers zu Rjasan (Russland) geboren. Er besuchte das geistliche Seminar zu Saratow und widmete sich dem medizinischen Studium an den Universitäten Jurjew (Dorpat), Berlin, Wien und München. Allen seinen hochverehrten Lehrern spricht Verfasser an dieser Stelle seinen ehrerbietigsten Dank aus.